TRENTE ET UNIÈME ANNÉE 1938 N° 9.

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE

ET DE SES FILIALES

SÉANCE DU 9 NOVEMBRE 1938

PRÉSIDENCE DE M. E. ROUBAUD, PRÉSIDENT.

NÉCROLOGIE

ÉMILE CATHOIRE

(1871-1938)

Le médecin-commandant EMILE CATHOIRE a trouvé une mort tragique avec sa femme, le 9 septembre dernier, dans un accident d'automobile, à Issoudun.

Il était né le 15 avril 1871, à Saint-Omer. On lui doit, avec de nombreux travaux sur la pathologie de l'Afrique mineure, la fièvre de Malte (il en fit connaître les premiers cas tunisiens dans la population arabe et les soldats français de la garnison de La Goulette), les leishmanioses, les infections à bacilles dysentériques et paratyphiques en particulier, d'avoir dépisté *le premier cas tunisien du kala-azar* infantile, inaugurant ainsi la première des 131 observations de cette infection, jusqu'à présent recueillies dans la « Chronique du Kala-Azar » des *Archives de l'Institut Pasteur de Tunis*.

Dès février 1904, sur des frottis de rate d'un enfant français, mort avec le diagnostic de leucémie splénique, il vit des corps ovoïdes ou arrondis, libres ou inclus dans des mononucléaires, analogues à ceux qui venaient d'être décrits par LEISHMAN, le 30 mai 1903, et par DONOVAN, le 11 juillet, comme les parasites du kala-

azar. Sa constatation fut confirmée sur ses frottis par Laveran.

Il participa également aux premières études orientées par Ch. Nicolle sur le bouton d'Orient en Tunisie. Après avoir quitté l'armée, E. Cathoire se spécialisa dans la vaccinothérapie.

Il dirigeait avec une incontestable compétence un important laboratoire industriel.

Il était membre de la Société de Pathologie exotique depuis 1909.

COMMISSION DE LA MALADIE DU SOMMEIL

Sur la demande de M. le Ministre des Colonies, il a été procédé par les soins de notre Société à la nomination d'une Commission de la Maladie du Sommeil.

Cette Commission est composée de : MM. G. Bouet, M. Blanchard, G. Bouffard, J. Ceccaldi, E. Fourneau, G. Lavier, A. Lecomte, E. Marchoux, P. Mollaret, M. Muraz, E. Roubaud et J. Trefouël.

CORRESPONDANCE

M. Marchoux. — Notre savant collègue le Professeur Mazza qu'une longue maladie a écarté pendant six mois du laboratoire et qui est aujourd'hui heureusement guéri, a au cours des années dernières fait ressortir l'importance très grande de la maladie de Chagas dans la pathologie de l'Argentine. Il a pu en réunir 380 cas aigus et il reste convaincu que la maladie doit s'étendre en Bolivie, au Paraguay et au Chili. Déjà 28 cas ont été déterminés en Uruguay.

Il a imaginé un procédé de xénodiagnostic qui permet aux médecins de campagne de découvrir de nouveaux cas. Il adresse à ces praticiens, avec des instructions précises, des larves de *Triatoma infestans* élevées depuis l'œuf au laboratoire et par conséquent sûrement exemptes d'infection. Ces larves sont enfermées dans un ingénieux petit appareil qui se fixe sur le bras et permet aux insectes de se gorger au travers d'une gaze et d'être ensuite expédiées au laboratoire.

M. Mazza possède aussi un remède qui guérit pour le moins de l'infection sanguine.

A PROPOS DU PROCÈS-VERBAL

DIAGNOSTIC PAR LA PONCTION STERNALE D'UNE FORME MENTALE PURE DE TRYPANOSOMIASE HUMAINE

A propos de la communication de MM. Jospin et Gallais

Par A. THIROUX

Au cours de la séance du 12 octobre 1938, Jospin et Gallais ont rapporté une très intéressante observation de trypanosomiase dont le diagnostic a été fait, chez un tirailleur Sénégalais, par ponction sternale. La moelle osseuse renfermait des trypanosomes, qui n'ont été retrouvés ni dans le sang, ni dans le liquide céphalo-rachidien.

Je tiens à rappeler que le sang de malades, qui ne permet pas de déceler des trypanosomes après triple centifugation, peut encore infecter *Cercopithecus patas*, lorsqu'on l'injecte, après défibrination, à haute dose dans le péritoine de ce singe, ainsi que je l'ai démontré (*Soc. path. exot.*, 10 mars 1909). Ce procédé, plus sensible que celui des trois centrifugations, devrait être plus employé dans les régions où on peut se procurer des singes *patas*. J'ai, en effet, été, je crois, le seul à l'employer. Je pense que, dans des cas, comme celui rapporté par Jospin et Gallais, où le malade était très somnolent, il permettrait de dépister le parasite dans le sang et aussi dans le liquide céphalo-rachidien, alors que les procédés ordinaires n'ont pas donné de résultats.

Cela n'enlève rien à la valeur de l'observation de Jospin et Gallais dont le procédé est certainement plus simple qu'une injection au singe qu'on n'a pas toujours sous la main. Mais cependant il serait intéressant de savoir si, dans ces cas, l'absence du parasite du sang et du liquide céphalo-rachidien n'est qu'apparente. Et surtout l'injection au singe a une grande valeur dans la vérification de l'action thérapeutique des médications employées. Avec la triple centrifugation on se trompe au moins une fois sur deux quand on croit le sang déparasité parce qu'on n'y retrouve pas de trypanosomes. L'inoculation au *patas* m'a rendu les plus grands services en m'évitant de croire guéris des malades, qui étaient à peine blanchis.

COMMUNICATIONS

EXISTENCE EN FRANCE DE *RICKETTSIA CONJUNCTIVÆ* DU BŒUF

Par P. ROSSI et C. DETROYAT

La nature de certaines affections contagieuses de l'appareil oculaire du bétail a été précisée par Coles. Cet auteur décrivit tout d'abord, en 1931, chez le mouton, *Rickettsia conjunctivæ ovis* (1). Par la suite, il rencontra chez la chèvre (2), puis chez le bœuf (3) un organisme identique ; celui découvert sur cette dernière espèce animale fut baptisé *Rickettsia conjunctivæ bovis*.

La conjonctivite rickettsienne du mouton a été successivement dépistée : en Algérie par Donatien et Lestoquard (4) qui, récemment, firent connaître le cycle évolutif de l'agent causal (5) ; en Tunisie par Mlle Cordier et Ménager (6) ; dans l'Hérault par Lafenêtre (7). Enfin, elle aurait été vue au Laboratoire des Recherches d'Alfort.

La conjonctivite rickettsienne du bœuf existe, aussi, en France. Nous avons eu l'occasion de l'identifier, d'une part, dans la région montagneuse de Givors, où elle a sévi avec intensité, cet été et cet automne, dans les communes d'Echalas, Longes, Saint-Maurice-sur-Dargoire (Rhône), de Chuyer, Saint-Joseph, Saint-Martin-la-

(1) J. D. A. W. Coles. A *Rickettsia* like organism in the conjonctiva of sheep. *17° Report of Dir. Vet. Serv. and ani. Ind. Union of South Africa*, août 1931, p. 175.

(2) J. D. A. W. Coles. A *Rickettsia* like organism and on unknown intra cellular organism of the conjonctival epithélium of goats. *Ondestepoort Journal*, n° 4, 1935. p. 389.

(3) J. D. A. W. Coles. A *Rickettsia* like organism of the conjonctival épithelium of the cattle. *Jl. of the South Afr. Vet. Med. Ass.*, décembre 1936.

(4) Donatien et Lestoquard. Existence de *Rickettsia conjunctivæ* du mouton Coles 1931 en Algérie. *Bull. Soc. Path. Exot.*, t. XXX, n° 1, 30 janvier 1937, p. 18.

(5) Donatien et Lestoquard. Du cycle évolutif de quelques *Rickettsia*. *Bull. Soc. Path. Exot.*, t. XXXI, n° 7, 6 juillet 1938, p. 593.

(6) G. Cordier et Menager. Existence de *Rickettsia conjunctivæ* du mouton Coles 1931 en Tunisie. *Bull. Soc. Path. Exot.*, t. XXX, n° 3, 1937, p. 224.

(7) Lafenêtre. Existence de *Rickettsia conjunctivæ* du mouton dans le Midi de la France. *Revue de Méd. Vétér.*, t. XC, juin 1938, p. 323.

Plaine (Loire) et, d'autre part, dans les Monts du Mâconnais à Solutré.

Nos amis Donatien et Lestoquard, à qui nous adressons l'expression de notre vive gratitude, ont bien voulu examiner nos prélèvements et confirmer nos constatations.

Sans insister sur la symptomatologie, signalons que les lésions, fréquemment unilatérales, vont de la simple conjonctivite aiguë à la kératite, souvent compliquée d'ulcération de la cornée. La guérison clinique de cette affection, ordinairement bénigne, survient spontanément en quelques jours ou en 4 à 5 semaines. Sauf exception, où la perforation de la cornée est suivie de la perte de l'œil, la *restitutio ad integrum* est de règle. A cette guérison clinique ne correspond pas, immédiatement, la disparition définitive du parasite infectant. C'est ainsi qu'en octobre, nous avons pu le déceler dans les granules du corps clignotant de deux vaches, dont les yeux avaient repris leur aspect normal depuis la fin de juillet.

La mise en évidence de la rickettsie nécessite le raclage de la muqueuse oculaire, au moyen d'une lancette ou d'un vaccinostyle, l'étalement sur lame du produit de ce raclage et sa coloration par des méthodes appropriées. Nous avons utilisé celle de Giemsa.

Les *Rickettsia*, de préférence intracellulaires, bien que pouvant être libres, parasitent presqu'uniquement les cellules épithéliales. Dans celles-ci, les diverses formes évolutives, décrites par Donatien et Lestoquard, ont été aisément retrouvées. « Corps initiaux », homogènes ou granuleux, colorés en rouge, voisinaient sur le même étalement avec des « corps élémentaires », cocciformes, coccobacillaires ou annulaires, colorés en bleu lilas.

Rares dans certaines cellules, où l'on n'en compte que quelques-uns, les grains rickettsiens pullulent dans d'autres jusqu'à rendre à peu près invisible le cytoplasma.

Aux divers stades de l'évolution clinique, correspond une cytologie différente. Au début, à côté de cellules épithéliales parasitées en grand nombre, prépondérance des polynucléaires. Quand l'inflammation commence à régresser, augmentation des lymphocytes ; les cellules parasitées diminuent alors ; elles disparaissent peu à peu.

Le collyre au bleu de méthylène, la pommade à l'oxyde jaune de mercure, tout en atténuant l'intensité des symptômes, n'ont aucune action spécifique.

En conclusion, il existe en France, chez le bœuf, une conjonctivite contagieuse, causée comme en Afrique du Sud par *Rickettsia conjunctivæ* et rappelant celle observée chez le mouton par Lafenêtre.

Les formes des parasites sont identiques à celles étudiées par Donatien et Lestoquard.

Les topiques habituels n'ont montré aucune action spécifique vis-à-vis de cette maladie, relativement bénigne.

Services vétérinaires de Saône-et-Loire.

COLORATION RAPIDE DES RICKETTSIAS PAR LA THIONINE

Par J. LAIGRET et Mme P. AUBURTIN

Cette note a simplement pour but de signaler qu'on peut colorer rapidement et sûrement les rickettsias avec un colorant d'usage courant dans les laboratoires : la thionine phéniquée.

A notre connaissance, cette colorabilité des rickettsias par la thionine n'a jamais été indiquée ; elle est susceptible pourtant de rendre de grands services à ceux qui étudient les virus des fièvres exanthématiques.

Depuis plusieurs années déjà, avec R. Durand et J. Jadin, nous avions réussi quelquefois, par la coloration à la thionine, à mettre en évidence des rickettsias sur des frottis de vaginales d'animaux typhiques ; mais les résultats s'étaient montrés tellement irréguliers que le procédé ne nous avait pas semblé digne d'être retenu. La cause des insuccès nous est connue aujourd'hui : elle était due à la tendance que nous avions à surcolorer. Il faut au contraire colorer très vite, en moins d'une minute. Depuis que cette mise au point a été faite, nous obtenons des colorations très sûres et très régulières, plus sûres qu'avec les autres procédés : Giemsa, Castaneda, etc.

Nous utilisons la thionine préparée à la soude telle qu'on l'emploie depuis longtemps à l'Institut Pasteur pour les bactéries :

Dissoudre la thionine à saturation dans l'eau distillée. Précipiter par une solution de soude caustique à 10 o/o. Recueillir le précipité sur un filtre et le laver jusqu'à ce que l'eau de lavage soit neutre. Reprendre le précipité dans l'eau phéniquée à 2 o/o.

On peut se servir tout de suite du colorant ainsi préparé. Il est préférable de le laisser vieillir : les solutions les plus anciennes donnent les meilleurs résultats. Filtrer avant l'emploi.

Les frottis sont fixés à l'alcool absolu. On fait agir ensuite la thionine pendant *30 à 50 secondes*. On égoutte la lame, on la lave

rapidement (2 à 3 secondes) à l'alcool absolu, puis au xylol. On monte dans une goutte d'huile de cèdre.

Les hématies doivent être colorées en bleu-vert. Les noyaux sont violet foncé. Sur le protoplasma d'un violet très pâle, les rickettsias se détachent, fortement teintées comme les noyaux. Leurs formes en petits bâtonnets, en diplocoques, en chaînettes, etc... se distinguent d'une manière tout à fait précise. Dans les cellules bourrées de rickettsias (cellules de Mooser), l'amas des microorganismes se colore d'un violet intense. Les rickettsias extra-cellulaires apparaissent très nettement sur le fond incolore de la préparation.

Nous avons comparé des centaines de frottis colorés à la thionine avec des frottis (provenant des mêmes animaux) colorés au Giemsa. Les résultats de la thionine ont toujours été ou aussi bons ou meilleurs. Il ne nous est jamais arrivé d'avoir un résultat positif au Giemsa quand l'examen à la thionine avait été négatif. Quelquefois le contraire s'est produit.

Etant donné la fidélité du procédé et sa rapidité, nous le considérons comme le meilleur pour la coloration courante des rickettsias et il nous a semblé utile d'en recommander l'emploi aux travailleurs des laboratoires qui étudient les typhus ou d'autres infections où la mise en évidence des rickettsias présente un certain intérêt.

Travail du laboratoire de la Mission Sanitaire de la S. D. N. en Chine.

TECHNIQUE SIMPLE ET ÉCONOMIQUE DE CONSERVATION ET D'ENTRETIEN DU VIRUS DE LA FIÈVRE BOUTONNEUSE

Par R. BOISSEAU

L'épuisement de la virulence du virus boutonneux au cours des passages en série sur cobaye rend parfois difficile l'entretien d'une souche que l'on veut étudier expérimentalement. Dans une lignée d'animaux qui s'étaient montrés régulièrement sensibles au virus, M. Noury a vu diminuer la réaction à partir du 17e passage. Il a dû reprendre son virus en partant du cerveau du cobaye du 7e passage sacrifié en pleine réaction et mis en réserve depuis 3 mois, 7 jours à la glacière à 14°.

Nous avons cherché un procédé de conservation nous dispensant

d'accumuler dans notre glacière des cadavres entiers d'animaux. L'affinité particulière du virus pour la vaginale, sur le feuillet viscéral de laquelle on décèle souvent les Rickettsia en abondance, nous a conduit à penser que, pour atteindre ce but, il nous suffirait de conserver la vaginale adhérente au testicule et de maintenir l'organe à une température basse dans un liquide approprié.

Nous avons utilisé pour cette expérience un virus boutonneux isolé 14 mois auparavant de tiques recueillies à la fourrière d'Athènes. Nous l'avions identifié par l'épreuve de l'immunité croisée avec le typhus murin d'Athènes. L'inoculation à un volontaire avait été suivie d'une fièvre boutonneuse typique.

Après divers essais, sur lesquels il serait trop long d'insister et au cours desquels nous avons tenu compte des données acquises par les expériences de J. Laigret et de R. Durand sur la conservation des virus exanthématiques, nous nous sommes arrêté à la température de — 10°, relativement facile à maintenir, et à un liquide conservateur composé de 2 parties de glycérine pour 1 partie d'eau physiologique.

Dans les expériences qui suivent nous avons opéré de manière identique. La température et la durée de conservation seules ont changé. L'animal est sacrifié en pleine réaction, au moment où la température semble atteindre son maximum et où la périorchite est très accentuée. Nous enlevons le testicule en entier en saisissant le cordon avec les pinces et en le sectionnant le plus haut possible pour éviter de léser la vaginale qui demeure adhérente à l'organe et le recouvre entièrement. Nous immergeons immédiatement le testicule dans le liquide conservateur et le portons dans une armoire obscure ou à la glacière, suivant l'expérience envisagée.

Le délai de conservation que nous nous sommes fixé étant écoulé, nous reprenons le testicule et le lavons en eau physiologique stérile pour débarrasser le feuillet pariétal de la vaginale de la glycérine. Après excision nous broyons la vaginale et inoculons l'émulsion en eau physiologique dans le péritoine d'un cobaye neuf.

1re EXPÉRIENCE. — Température du laboratoire, 48 heures.

Cobaye A. 85 sacrifié le 8/1/38 (t. 40°5, périorchite).
Cobaye B. 77 inoculé le 10/1/38 avec la vaginale du cobaye A. 85.
le 13/1/38 (t. 40°8, périorchite).
Evolution normale ensuite.

2e EXPÉRIENCE. — Température 0°, 10 jours.

a) *Cobaye A. 92* sacrifié le 22/1/38 (t. 40°2, périorchite).
Cobaye B. 83 inoculé le 1/2/38 avec la vaginale du cobaye A. 92.
le 4/2/38 (t. 40°2, périorchite).
Evolution normale ensuite.

b) *Cobaye A. 93* sacrifié le 22/1/38 (t. 40°4, périorchite).
Cobaye B. 86 inoculé le 1/2/38 avec la vaginale du cobaye A. 93.
le 4/2/38 (t. 40°8, périorchite).
Evolution normale ensuite.

3e EXPÉRIENCE. — Température 10°, 20 jours.

11 cobayes ont été inoculés avec succès avec les vaginales conservées 20 jours à 10°.
(T. et périorchite du 4e au 6e jour).

4e EXPÉRIENCE. — Température — 10°, 30 jours.

Nous avons profité de cette expérience pour commencer une série de passages avec les vaginales conservées 40 jours.

Cobaye B. 99 sacrifié le 5/5/38 (t. 40°5, périorchite).
Cobaye A. 17 inoculé le 16/6/38 avec la vaginale du cobaye D. 99.
(1er passage) sacrifié le 20/6/38 (t. 40°5, périorchite).
Cobaye A. 37 inoculé le 5/8/38 avec la vaginale du cobaye A. 17.
(2e passage) sacrifié le 12/8/38 (t. 40°2, périorchite).
Cobaye O. 19 inoculé le 23/9/38 avec la vaginale du cobaye A. 37.
(3e passage) sacrifié le 28/9/38 (t. 40°8, périorchite).

Dans la 1re expérience, à la température du laboratoire et à l'abri de la lumière, nous avons pu obtenir un passage positif. Le cas a été exceptionnel mais il tend à prouver que le contact avec le testicule joue un rôle dans la conservation du virus qui se perd rapidement dans la vaginale isolée.

Dans la 2e expérience, nous avons voulu nous placer dans les conditions d'un laboratoire dépourvu de glacière à basse température. Nous avons pu conserver le virus 10 jours à la température o bien réglée mais à une telle température la marge de sécurité est liée au strict maintien de la température qui ne sera presque jamais à 0° si la glacière est ouverte fréquemment.

Dans la 3e et la 4e expériences, la conservation est plus certaine car la température demeure toujours basse.

La virulence ne semble pas s'atténuer par les passages, et dans la 4e expérience, les animaux continuent à réagir fortement du 4e au 6e jour. La présence des Rickettsia dans la vaginale est constante.

On réalise ainsi une économie sensible d'animaux : deux cobayes suffisent pour 3 mois tandis que l'entretien normal du virus en nécessiterait 15 à 18. Il serait toutefois imprudent de se baser sur ce délai de 40 jours pour conserver une souche récemment isolée et mal adaptée au cobaye.

Nous poursuivons nos recherches en vue de déterminer à différentes températures la durée extrême de conservation du virus et les modifications qui peuvent s'ensuivre dans sa virulence.

Conclusion

Nous conservons le virus de la fièvre boutonneuse *in vitro* en prélevant chez le cobaye infecté, sacrifié en pleine réaction, le testicule entier recouvert de sa vaginale et en maintenant l'organe immergé dans un mélange de 2 parties de glycérine pour 1 partie d'eau physiologique. La durée de la conservation est proportionnelle à l'abaissement de la température. Déjà prolongée de quelques heures à la température du laboratoire elle atteint le 11e jour à 0° et s'étend au moins à 40 jours quand la température est abaissée à — 10°. L'inoculation du produit du broyage de la vaginale détermine de l'hyperthermie et une périorchite semblables à celles obtenues lors des inoculations habituelles. La virulence des vaginales ainsi conservées n'est pas modifiée au cours des passages : il en résulte une économie appréciable d'animaux dans l'entretien du virus.

Bibliographie

M. Noury. — Etude et conservation d'une souche de fièvre boutonneuse. *C. R. Soc. Biol.*, 1937, t. CXXV, p. 339.

J. Laigret et R. Durand. — Conservation des virus exanthématiques à température basse. *Archives Institut Pasteur Tunis*, t. XXIII, 1933, p. 499.

TRANSPORT A DISTANCE DU VIRUS DE LA FIÈVRE BOUTONNEUSE CONSERVÉ *IN VITRO*

Par R. BOISSEAU

Recherchant le moyen de conserver le plus longtemps possible *in vitro* la virulence du virus de la fièvre boutonneuse, nous avons observé qu'elle trouve des conditions particulièrement favorables au voisinage du tissu testiculaire. En effet, en utilisant comme matériel infectant des vaginales de cobaye prélevées en pleine réaction avec le testicule et immergées aussitôt en glycérine étendue d'eau physiologique, nous avions constaté que le virus reste actif au moins 40 jours à — 10°, 10 jours à 0° et même, en un cas, 48 heures à la température du laboratoire, à l'abri de la lumière.

Nous avons mis en profit le résultat de ces expériences en l'appliquant au transport à distance, qui peut se faire aisément avec plus de sécurité et plus économiquement sous la forme d'organes enfermés en bouteille réfrigérée que sous celle d'animaux vivants. On évite ainsi le risque d'expédier un animal réfractaire que la brièveté de la maladie n'a pas permis de garder jusqu'à l'apparition des signes révélateurs de l'infection. En outre l'emploi du virus peut être retardé si la réfrigération s'est maintenue suffisante pendant le voyage et peut être entretenue à l'arrivée. Enfin l'on peut envisager une application intéressante de ce mode d'expédition depuis que G. Blanc et M. Baltazard ont vacciné avec succès des cobayes contre la fièvre boutonneuse et la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses au moyen du virus boutonneux bilié. Leurs travaux ayant démontré l'identité antigénique des deux virus, dont Blanc et Caminopetros avaient affirmé l'étroite parenté dès 1931, il est permis d'espérer qu'il sera bientôt possible de réaliser la vaccination humaine de manière pratique.

Notre expérience a été conduite de la manière suivante :

3 cobayes ont été sacrifiés en pleine réaction.

Cobaye A. 30 inoculé le 26/7/38.
(55e passage) sacrifié le 31/7/38 (périorchite, t. 40°5).
Cobaye A. 31 inoculé le 27/7/38.
sacrifié le 2/8/38 (périorchite, t. 50°5).
Cobaye A. 96 inoculé le 30/7/38.
(55e passage) sacrifié le 2/7/38 (périorchite, t. 40°8).

Les testicules enlevés avec soin, la vaginale demeurant parfaitement adhérente, ont été immédiatement plongés dans un tube à essais de fort calibre contenant un mélange de 2 parties de glycérine pour 1 partie d'eau physiologique. Le tube scellé au chalumeau, toutes précautions étant prises pour que le contenu ne soit pas chauffé par la flamme, a été enfermé dans un étui métallique destiné à en empêcher le bris, puis porté immédiatement à la glacière à — 10°. Ces opérations ont été faites le plus rapidement possible. Après refroidissement à — 10° l'étui a été mis dans une bouteille thermos dont tout l'espace disponible a été ensuite comblé de petits morceaux de glace. Nous avons tenu la thermos ouverte dans la glacière à — 10° pendant 12 heures afin que la température s'équilibre et que la glace se prenne en masse.

L'expédition a été faite par avion le 3 août à 7 heures du matin. Le colis confié à un passager de bonne volonté a été remis le 4 août à notre collègue et ami le docteur P. Giroud, à Paris, qui a bien voulu se charger de contrôler la virulence du matériel à l'arrivée et que nous remercions bien vivement du soin qu'il a apporté à pra-

tiquer lui-même les inoculations. Voici les résultats qu'il nous a communiqués.

Cobaye 51 inoculé le 4 août 1938 le 5e jour (t. 40°6, périorchite).
Cobaye 52 inoculé le 4 août 1938 le 5e jour (t. 40°6, périorchite).
Cobaye 53 inoculé le 4 août 1938 le 5e jour (périorchite, t. 40°2).

Les passages sont poursuivis à l'Institut Pasteur de Paris. Il n'est pas douteux qu'en remplaçant la glace par de la neige carbonique on arriverait à prolonger la durée de la conservation et à augmenter les possibilités d'envoi à distance.

Conclusions

La propriété qu'a le virus de la fièvre boutonneuse de conserver sa virulence plusieurs jours *in vitro* dans la vaginale du cobaye infecté sacrifié en pleine réaction, quand le testicule enlevé en entier est maintenu immergé dans un mélange de 2 parties de glycérine pour 1 partie d'eau physiologique à une température ne s'élevant pas au-dessus de 0°, permet l'envoi à distance d'un virus d'activité connue. Le cas échéant le virus peut ainsi être expédié en grande quantité sous un faible volume en bouteilles réfrigérées.

Bibliographie

G. Blanc et J. Caminopetros. — Etudes épidémiologiques et expérimentales sur la fièvre boutonneuse faites à l'Institut Pasteur d'Athènes. *Archives Institut Pasteur Tunis*, 1932, p. 343.

G. Blanc et M. Baltazard. — Immunité croisée entre la fièvre boutonneuse et la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses. Vaccination du cobaye contre ces deux maladies par un virus bilié de boutonneuse. *C. R. Acad. Sc.*, octobre 1937, p. 578.

VOIES DE PÉNÉTRATION DES GERMES DE LA LÈPRE DANS L'ORGANISME

Par E. MARCHOUX et V. CHORINE

On sait peu de chose du mode de pénétration chez l'homme du bacille de Hansen et des voies qu'il emprunte. Il en résulte un manque de précision dans les règles d'une prophylaxie efficace. Nous savons par une lamentable observation de l'un de nous, que quelques bacilles de Hansen introduits par une aiguille dans le derme suffit à produire l'infection (7). Mais, en raison de la longue

incubation de la maladie, nous ne trouvons dans la pathologie humaine que des sujets d'observation rares, fragmentaires et presque toujours entachés d'une part plus ou moins importante d'hypothèse. L'absence de culture et, plus encore, l'immunité des animaux vis-à-vis du bacille de Hansen nous ont conduits à une étude, qui porte aujourd'hui sur 25 ans, d'une maladie du rat qui, trait pour trait, ressemble à celle de l'homme. Nous nous bornerons dans ce travail à résumer ce que quelques-unes de nos expériences nous ont appris sur la perméabilité des muqueuses saines à l'infection par le bacille de Stéfansky.

1° Infection à travers la peau.

L'un de nous, en collaboration avec Sorel, guidé par la localisation de la lèpre dans le derme, et recherchant la voie d'introduction du virus dans une lésion de la peau, observa que des scarifications légères lui ouvraient une porte suffisante. Il suffit même d'arracher quelques poils avant de badigeonner la peau avec la pulpe septique pour obtenir une infection dans 100 o/o des cas, mais la peau saine, même celle fine et rosée des jeunes rats venant de naître reste impénétrable aux germes (11).

Dernièrement nous avons cherché à surprendre le cheminement de ces bacilles immobiles dans le trajet que leur offre l'arrachement d'un poil. Des coupes de la peau épilée et souillée de bacilles lépreux, pratiquées à des temps différents après l'infection, nous ont permis tout d'abord une première observation : la plupart des poils ne sont pas arrachés, mais cassés et le bulbe pileux reste intact. Quelques-uns seulement sont enlevés avec une partie ou même avec le bulbe entier, créant ainsi de véritables plaies microscopiques par où les bacilles arrivent au contact des leucocytes. Les phagocytes chargés de germes se fixent dans le tissu conjonctif ou se rendent aux ganglions lymphatiques environnants. Pas plus ici que dans aucun autre cas il n'est pas permis de songer à un chancre d'inoculation.

On ne peut guère parler de virulence quand il s'agit du bacille de la lèpre, c'est plutôt de la faculté d'implantation dont ce germe fait preuve qu'il peut être question. Celle-ci paraît prodigieuse et on peut admettre sans crainte d'erreur grossière qu'un seul germe bien placé suffit à donner la lèpre à condition bien entendu que l'organisme qui le reçoit présente une grande sensibilité.

Si, chez l'homme, les premiers signes de la lèpre se montrent sur les parties découvertes : bras, mains, pieds chez les sujets qui marchent sans chaussures, c'est évidemment parce que la moindre

érosion ouvre une porte d'entrée aux germes et qu'aux parties découvertes les érosions se produisent communément.

Mais ce mode de contamination n'est pas le seul.

2° Les muqueuses saines de l'organisme sont perméables aux bacilles de la lèpre.

1° *Muqueuses palpébrale et conjonctivale.* — Nous avons vu que l'instillation de matériel, souillé de bacilles de Stéfansky, sur la conjonctive de l'œil du rat amène constamment l'infection de l'animal (8). Sur les coupes de l'œil on se rend bien compte que les bacilles sont phagocytés par des leucocytes, principalement par des polynucléaires en diapédèse, dont le nombre augmente à la moindre irritation. Si la plupart de ces leucocytes suivent avec la sécrétion glandulaire le canal lacrymal, il en est quelques-uns qui, chargés de germes, rentrent dans la muqueuse ou, étant venus jusqu'à la surface, se retirent en entraînant les bacilles qu'ils ont captés au passage. Toujours est-il qu'on les trouve en dessous et au voisinage de l'épithélium. De là ils gagnent le follicule orbitaire interne qui, dans toute infection oculaire, se montre toujours atteint le premier. Les ganglions sous-maxillaires et cervicaux ne tardent pas à se prendre à leur tour. Mais l'infection s'étend aussi au derme périorbitaire et gagne peu à peu toute la tête.

L'observation, malheureusement trop souvent faite, de la contamination des institutrices, nous a conduits à supposer que les mouches servent d'agents de transport des germes qu'elles prennent sur les pattes et la trompe dans le jetage infantile et qu'elles déposent à l'angle de l'œil. Ces insectes recherchent tout particulièrement cette région où ils viennent pomper le liquide lacrymal. Dans les colonies, on voit souvent des enfants littéralement couverts de mouches. L'infection oculaire produite par cet intermédiaire ou par tout autre moyen préside sans doute au développement de la lèpre du sourcil et de la pituitaire.

Cette aptitude de la conjonctive à permettre l'introduction des bacilles de la lèpre, nous a conduits à renouveler une expérience antérieure.

Muqueuse génitale. — Dans les tentatives de contamination poursuivies par l'un de nous avec Sorel, il avait été constaté que la muqueuse préputiale du mâle ne s'oppose pas à la pénétration du bacille lépreux (11). Renouvelées avec Berny, elles ont permis de constater que par la muqueuse vaginale aussi bien que par celle du fourreau du mâle, l'infection peut se réaliser avec envahissement rapide des ganglions inguinaux (1).

Cependant la lèpre conjugale n'est pas la règle. C'est que, malgré la perméabilité de la muqueuse, il faut, pour permettre la contamination, une ulcération bacillifère de la muqueuse vaginale et, pour l'homme, une uréthrite lépreuse ou la présence de bacilles dans la liqueur séminale, fait assez rare parce que l'orchite lépreuse provoque généralement l'obturation des canaux spermatiques.

Muqueuse des voies digestives. — La muqueuse des voies digestives offre encore une voie au *M. lepræ murium*. Ce mode de contamination, pour l'homme, a été soupçonné par un grand nombre de léprologues.

Si on dépose des bacilles dans la gueule des rats, l'un de nous a constaté avec Sorel que la lèpre s'installe chez ces animaux (11). Lépine et Markianos, en mélangeant des bacilles de Hansen avec du verre pilé, ont constaté à l'autopsie la présence de ces bacilles dans les ganglions mésentériques (6).

En reprenant ces expériences nous avons recherché la sensibilité de la muqueuse aux divers étages du tube digestif.

Le badigeonnage du pharynx avec un tampon d'ouate imbibé de matériel septique provoque à tout coup l'infection. L'introduction des germes dans l'estomac au moyen d'une sonde est presque impossible sans souiller le pharynx. Mais nous avons observé dans l'un et l'autre cas, des différences de localisation de l'infection. L'examen des ganglions dont les diverses régions sont tributaires, par la présence précoce de bacilles dans les uns ou les autres, nous dénonce la porte d'entrée. L'infection pharyngienne se manifeste par une infection massive des ganglions sous-maxillaires, celle de l'estomac retentit sur les ganglions mésentériques (9).

L'expérience nous a montré, par l'infection des ganglions sous-maxillaires et aussi de quelques ganglions mésentériques, que le pharynx et l'estomac laissent passer les germes, mais celui-ci à un moindre degré.

La muqueuse rectale et celle du gros intestin ne présentent pas non plus un obstacle infranchissable aux bacilles de Stéfansky. Par introduction de matériel souillé dans le rectum ce ne sont pas les ganglions mésentériques qui sont premièrement atteints, mais ceux du petit bassin et en particulier celui qui se trouve à la fourche de division des artères iliaques. En résumé, la muqueuse des voies digestives tâtée à trois étages se montre perméable ; il paraît vraisemblable qu'elle le soit dans toute son étendue.

Le passage des germes à travers la muqueuse n'altère en rien l'intégrité du revêtement épithélial. Pas plus que sur la peau on n'y observe trace de chancre d'inoculation. Cependant nos recherches indiquent qu'on peut toujours retrouver la porte d'entrée par exa-

men du système ganglionnaire quand la maladie n'est pas trop avancée.

En résumé, deux modes d'infection peuvent être invoqués avec certitude : la peau lésée et toutes les muqueuses saines.

C'est probablement pour cela que chez l'homme l'infection débute soit au niveau des parties découvertes du corps où les traumatismes sont fréquents, soit par le visage, la muqueuse oculaire et celle des voies digestives supérieures, plus rarement par les voies génitales.

La transmission héréditaire n'a pas été constatée chez le rat. — Si les muqueuses offrent une voie d'introduction facile au bacille de la lèpre, il n'en est pas de même du placenta car, depuis que nous travaillons sur la lepre du rat, nous n'avons jamais constaté un seul cas de transmission héréditaire. La lèpre, chez cet animal, évolue plus vite que chez l'homme. L'envahissement massif des organes génitaux provoqué par l'inoculation intracœlomique entraîne la stérilité, mais si le bacille est entré par les régions superficielles l'infection des organes génitaux reste longtemps discrète et dans ce cas, sur des centaines d'exemples où le virus s'était répandu dans tous les organes de la mère, celle-ci donna toujours naissance à une progéniture saine.

L'existence d'un ultra-virus de la lèpre ne doit plus être admise après les expériences de Choucroun et Peltier qui se sont inspirés d'expériences analogues faites sur le bacille tuberculeux. Dans notre laboratoire ces auteurs ont vu que le filtrat infectant d'un broyage de léprome à travers une bougie Chamberland L2 contient toujours quelques rares bacilles faciles à mettre en évidence par électrophorèse du filtrat (2). Dans une expérience inédite, Peltier a vérifié que le bacille de Hansen, comme celui de Stéfansky, passe au travers des bougies de porcelaine. N'ayant plus à compter avec un ultra-virus, nous pouvons nous tranquilliser au sujet d'un des modes invoqués de transmission héréditaire de la lèpre.

Contamination des jeunes. — Les jeunes se contaminent au contact d'un ulcère bacillifère, mais pas plus facilement que l'adulte. Pour les uns comme pour les autres la porte d'entrée la plus commune est la muqueuse conjonctivale, comme permet de le vérifier l'examen des coupes faites sur l'œil des animaux sacrifiés (10).

Rapportant à l'homme les connaissances que nous devons aux expériences sur le rat, il nous faut admettre par analogie, contrairement à une opinion couramment émise, que les enfants ne manifestent pas une plus grande sensibilité que les adultes à l'infection lépreuse. C'est également ce qui résulte des observations de Lampe rapportées au Congrès de Bandoeng (4).

Le mal frappe plus facilement les enfants en raison de l'inexpérience du jeune âge. L'enfant laissé sans surveillance touche à tout, porte tout à la bouche sans retenue, ni répugnance et s'approche aussi inconsidérément d'un malade que d'une personne en bonne santé.

Bien que les chances de contamination se multiplient du fait des parents lépreux, bien que trop souvent le père — et surtout la mère — ignorent que leur infection se transmet et que seules des précautions simples mais constantes évitent le passage de l'un à l'autre, il ne semble pas, en dehors des familles exceptionnellement sensibles, que le virus se colporte aussi fréquemment qu'on serait porté à le croire. Lampe nous dit que souvent, dans une famille, un seul enfant prend la lèpre, les autres restant indemnes (4).

Susceptibilité individuelle. — Malgré le peu de diffusion du virus lépreux, il y a cependant des individus particulièrement sensibles, comme nous le prouvent tant d'Européens qui reviennent des colonies avec la lèpre sans avoir eu conscience de s'être exposés à la contagion. Cette variabilité dans la sensibilité au virus de la lèpre, nous la connaissons depuis longtemps chez le rat puisque dans l'infection naturelle nous trouvons pour 5 o/o de lèpre ganglionnaire dans la population murine, seulement 0,6 o o de lèpre généralisée. Même avec le virus renforcé qui nous sert, il arrive que parmi 20 ou 30 rats inoculés un ou deux résistent à l'infection pendant un temps beaucoup plus long que les autres et présentent des retards portant sur plusieurs mois ou même sur plus d'une année. C'est-à-dire que chez eux le bacille rencontre une certaine résistance qui s'oppose à la multiplication, tout comme chez l'homme où il existe dans l'entourage des lépreux des porteurs sains de bacilles de Hansen dans les ganglions lymphatiques. Sur nos indications, Sorel (12), Lebœuf (5) et Couvy (3) ont les premiers établi que, chez l'homme comme chez le rat, il existe une lèpre ganglionnaire et une lèpre généralisée. Sans doute parmi ceux-là il en est, chez l'homme comme chez le rat, qui guérissent spontanément ou chez lesquels les germes pathogènes restent contenus jusqu'à la mort.

Conclusions

1° La peau saine présente une barrière infranchissable au bacille lépreux.

2° La moindre lésion superficielle, une petite érosion, quelques poils, arrachés avec le bulbe, ouvrent des portes d'entrée qu'empruntent les bacilles de Stéfansky comme ceux de Hansen.

3° Les muqueuses saines se montrent perméables pour la lèpre. Les muqueuses palpébrale et conjonctivale, point de départ de l'infection pituitaire ou sourcilière, la muqueuse génitale dans les deux sexes et les muqueuses du tractus digestif sur toute sa longueur laissent passer le virus lépreux.

4° L'infection débute au point où le bacille est entré et les ganglions de la région sont les premiers atteints. Pour l'œil, c'est le follicule de l'angle orbitaire interne, pour la bouche et le pharynx, les ganglions sous-maxillaires, pour l'intestin grêle ou l'estomac, les ganglions mésentériques et enfin pour le rectum ou le gros intestin, les ganglions du bassin.

5° Il n'existe pas de chancre au point de pénétration des bacilles, soit sur la muqueuse, soit sur la peau lésée.

6° Le passage des germes dans l'intimité des tissus se fait par l'intermédiaire des leucocytes qui, par diapédèse, sont attirés jusqu'au bord de la muqueuse et se retirent ensuite entre les cellules avec les bacilles dont ils sont chargés.

7° Quand, au cours de la lèpre fermée, les organes génitaux sont encore aptes à la reproduction, les mères donnent naissance à une progéniture que nous avons toujours reconnue indemne. L'inexistence d'un ultra-virus diminue les chances de contamination *in utero*.

8° Le contact avec un ulcère amène la contamination des rats adultes aussi facilement que des jeunes. La recherche de la porte d'entrée indique que les germes ont pénétré par la muqueuse de l'œil.

9° Les jeunes ne sont pas plus sensibles à la lèpre que les adultes.

10° La susceptibilité individuelle joue un rôle important dans la contamination et dans l'évolution de la maladie.

Bibliographie

(1) V. Chorine et P. Berny. — *Intern. Journ. of Leprosy*, 1937, V, p. 309.
(2) N. Choucroun et M. Peltier. — *C. R. Acad. des Sc.*, CC, p. 785 ; M. Peltier. — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1936, XXIX, p. 108.
(3) L. Couvy. — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1914, VII, p. 365.
(4) P. H. J. Lampe. — Conférence intragouvernementale des Pays d'Orient sur l'Hygiène rurale. Bandœng, 3-13 août 1937. *S. D. N. Organisation d'hygiène*, n° officiel C. H. 1253 (D.) n° 3, Genève, mai 1937.
(5) A. Lebœuf. — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1912, V, p. 569.
(6) P. Lepine et J. Markianos. — *C. R. Soc. Biol.*, 1933, CXII, p. 19.
(7) E. Marchoux. — *Intern. Journ. of Leprosy*, 1934, II, p. 1.
(8) E. Marchoux, V. Chorine et D. Kœchlin. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1935, LV, p. 632.

(9) E. Marchoux et V. Chorine. — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1937, XXX, p. 268.
(10) E. Marchoux et V. Chorine. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1936, LVII, p. 583.
(11) E. Marchoux et F. Sorel. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1912, XXVI, p. 675.
(12) F. Sorel. — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1912, V, p. 698.

DE L'ÉVOLUTION ET DE LA CLASSIFICATION DE LA LÈPRE TUBERCULOÏDE

Par J. TISSEUIL

Depuis le Congrès de Strasbourg en 1923, la solution du problème de la lèpre tuberculoïde a fait de grands progrès. Depuis 1930, l'étude en a été poursuivie dans le monde entier et nous ne pouvons manquer de citer les travaux si importants sur ce sujet du docteur Wade. Cependant, à propos des débats du Congrès du Caire sur l'évolution et la place dans la classification de cette forme de lèpre, nous estimons utile d'apporter ici une opinion qui est basée sur une longue expérience.

La lèpre tuberculoïde se manifeste chez un grand nombre de lépreux :

En Nouvelle-Calédonie, nous avions estimé, en 1930, qu'elle touchait 20 à 25 o/o des lépreux.

En Guyane, nous l'avons trouvée dans 30 o o des cas. En Afrique, elle nous a paru plus fréquente encore. C'est ainsi qu'à Bamako, dans des groupements importants d'enfants des écoles, 42 d'entre eux présentaient des symptômes de lèpre ; parmi ceux-ci, nous en avons trouvé 30 qui étaient porteurs de taches tuberculoïdes actives. 4 autres avaient des taches inactives qui relevaient de cette même forme. Chez les 8 autres 4 avaient des taches dont nous n'avons pas précisé la nature, 2 un cubital très gros et 2 une griffe cubitale.

Voici résumées nos observations et les conclusions que nous en tirons sur l'évolution et la classification de la lèpre tuberculoïde. Il apparaît que la lèpre tuberculoïde ne se développe que chez des sujets dont le tempérament crée les conditions nécessaires à son apparition. C'est ainsi que, dans une famille dont un parent est atteint de lèpre cutanée, des enfants peuvent l'être de lèpre tuberculoïde ; par contre, nous n'avons pas fait l'observation inverse, bien que nous en recherchions la réalité depuis longtemps. En revanche, il semble que cette forme de lèpre se transmette dans la

lignée ; nous avons vu assez souvent des parents à lèpre tuberculoïde avoir un ou plusieurs enfants qui en étaient aussi atteints. Dans une même famille, nous n'avons pas vu encore d'enfants atteints les uns de lèpre cutanée et les autres de lèpre tuberculoïde. En général, les frères et les sœurs font une même forme de lèpre parfois jusque dans les moindres détails.

La lèpre tuberculoïde est le plus souvent facile à reconnaître par l'examen clinique. La description peut en être schématisée de la façon suivante :

Cet aspect clinique est celui que nous avons trouvé chez le plus grand nombre de nos malades. Chez certains porteurs de nombreuses taches peu étendues, il est bien rare que l'une d'elles ne présente pas ces caractères.

La tache de la lèpre tuberculoïde apparaît à la surface cutanée avec des caractères différents au centre et à la périphérie ; elle s'accroît par le bord tandis qu'elle régresse par le centre. Elle est ainsi formée de deux zones principales : un bord de teinte variée, le plus souvent rose jaunâtre et un centre brunâtre, terne. La bordure est saillante, infiltrée, uniforme ou plus souvent papuleuse. Le centre, sans infiltration est plan et parfois aussi au-dessous du niveau de la peau saine, il présente un caractère comme cicatriciel. Dans la bordure qu'il faut parfois rechercher avec soin, tant son relief est peu marqué, tant elle est étroite dans les plis, existe une infiltration de structure tuberculoïde plus ou moins dense que, parfois, seul un examen prolongé permet de mettre en évidence. Au centre au contraire, l'infiltration a disparu et fait place à un tissu fibreux.

Au point de vue physiologique, ce centre modifié ne produit plus de sueur ni pendant le travail, ni pendant l'exposition au soleil, tandis que les ilôts de peau saine se distinguent par la sudation perlée habituelle.

La distinction de ces zones de taches peut se faire également par des greffes dermo-épidémiques ; c'est ainsi que nous avons constaté qu'une greffe de la bordure peut créer un nouveau foyer d'invasion sur la peau saine où elle a été transportée, qu'un greffon de peau saine mis en bordure est envahi à son tour, tandis qu'un greffon de cette bordure mis au centre prend l'aspect de la peau qui l'entoure et guérit, et qu'un greffon de ce centre placé en bordure reste inchangé dès sa mise en place.

Cette forme de lèpre présente donc des symptômes cliniques, histologiques, physiologiques et biologiques qui lui sont propres.

Ces taches peuvent être plus ou moins nombreuses, plus ou moins étendues et bien souvent soit par leur coalescence soit par leur extension, elles peuvent envahir tout le revêtement cutané.

Ces taches tuberculoïdes s'accompagnent de manifestations ner-

veuses plus ou moins importantes. Et si, au début, la première lésion cutanée peut être isolée, les troubles nerveux ne tardent pas à se développer pour accompagner dans la suite toutes les modalités d'évolution de cette forme de lèpre. Pendant les périodes subaiguës, pendant les réactions tuberculoïdes, en dehors des phénomènes généraux, l'activité inflammatoire porte sur les taches et sur les nerfs.

Quel est l'avenir des lépreux tuberculoïdes ?

Nous n'avons pas suivi nos différents malades plus de deux ans, c'est sur l'observation de très nombreux cas que nous avons basé notre expérience, plus que sur l'avenir d'un petit nombre.

La lèpre tuberculoïde est une forme peu évolutive parfois même abortive ; mais très souvent progressive.

Des malades guérissent spontanément, tels les sujets chez lesquels nous avons observé des taches résiduelles, lors de nos visites de dépistage. Nous avons pû voir ainsi des taches dyschromiques ayant toute l'apparence de taches tuberculoïdes guéries et présentant les caractères de la guérison que nous avons vu survenir chez des malades que nous traitions. Ces taches résiduelles présentaient toujours les caractères suivants : recoloration partielle, zone périphérique sans infiltration, dépression portant sur la totalité avec présence de nombreuses petites cupules. Ces dyschromies peuvent, avec le temps, retrouver une pigmentation normale qui les masque complètement.

D'autre part, nous avons assez souvent suivi des malades porteurs de taches tuberculoïdes dont l'état s'améliorait par le traitement en injections intramusculaires ou intraveineuses d'éthyl éther de chaulmoogra ; chez quelques malades particulièrement bien constitués, ces taches perdent en grande partie ou en totalité la bordure active et toute marche envahissante.

Mais chez la majorité des malades, la lèpre tuberculoïde continue sa marche entrecoupée de périodes d'accalmie et de périodes subaiguës, pour aboutir à des lésions de plus en plus étendues.

Pendant que les taches s'accroissent par leur périphérie jusqu'à ne plus laisser entre elles que de toutes petites zones de peau saine qui a leur tour finirait par disparaître, toute la séquelle des troubles nerveux fait son apparition avec tous les méfaits dont ils s'accompagnent depuis la simple tuméfaction des troncs nerveux jusqu'à la mutilation à peu près complète des mains et des pieds. Cette évolution nous oblige à considérer que la lèpre tuberculoïde peut rester bénigne chez certains sujets et revêtir un caractère de sévérité variable chez la plupart des malades.

Entité clinique de la lèpre tuberculoïde.

La lésion tuberculoïde se distingue non seulement par l'aspect clinique, mais aussi par des modifications histologiques, des troubles physiologiques et des phénomènes d'ordre biologique qui constituent une entité bien définie. C'est la résistance cutanée qui imprime les caractères dominants à cette lésion, c'est pourquoi nous la retrouvons dans la tuberculose et la syphilis tertiaire.

Le lupus et surtout le lupus érythémateux a une évolution lente ; les lésions sont pauvres en bacilles; il s'accompagne rarement de tuberculose pulmonaire.

Ce sont là des caractères que nous retrouvons dans les lèpres tuberculoïdes puisque celles-ci ne se transforment pas en forme lépromateuse. Cependant, cette dernière lèpre présente sans trop de rareté des formes tuberculoïdes secondaires qui ne constituent pas un terme de passage entre ces deux formes.

L'évolution de la lèpre cutanée est bien différente de celle de la lèpre tuberculoïde. La première est aiguë, la deuxième chronique.

Conclusions

La lèpre tuberculoïde est parfois bénigne chez un certain nombre de malades. Elle est de nature chronique à évolution très longue et à marche progressive, s'accompagnant de troubles nerveux de plus en plus importants. Le tissu cutané confère à la lèpre tuberculoïde les caractères qui la différencient de la lèpre cutanée.

ÉLIMINATION DE BACILLES DE HANSEN AU NIVEAU DES LÉSIONS CUTANÉES FERMÉES DE LA LÈPRE

Par J. QUÉRANGAL des ESSARTS

Il est habituel, dans la plupart des Centres de prophylaxie de la lèpre, de distinguer les lépreux porteurs de lésions cutanées ouvertes de ceux qui présentent des lésions fermées, c'est-à-dire recouvertes d'un épiderme apparemment intact. Les premiers éliminent de façon continue une grande quantité de bacilles de Hansen. Ils disséminent l'infection, aussi les oblige-t-on à se soumettre à des mesures d'isolement destinées à diminuer la fréquence des contacts qu'ils pourraient avoir avec des individus indemnes. Les seconds sont considérés comme peu dangereux du point de vue de la conta-

gion et simplement astreints à un traitement ambulatoire. Pour beaucoup de ces derniers les lésions restent abacillaires pendant de longues années. C'est ainsi que, chez les malades porteurs de manifestations tégumentaires du type maculo-anesthésique, nous n'avons trouvé le bacille que dans un quart ou un cinquième des cas. Il est vrai que des lésions dépourvues de bacilles peuvent devenir bacillaires au cours de l'évolution de l'affection et notamment par la transformation *in situ* de léprides en lépromes ou lors des phénomènes de réactivation qui caractérisent la lépra-réaction.

Il faut aussi tenir compte que l'ouverture spontanée de lésions fermées de la lèpre peut se faire par extériorisation progressive de lépromes qui, après avoir usé l'épiderme par sa face profonde, arrivent à déterminer une ulcération dont la sécrétion contient des bacilles.

Une solution de continuité de l'épiderme peut d'ailleurs se produire à chaque instant de façon accidentelle soit par effraction résultant d'excoriations ou de plaies si fréquentes sur les taches anesthésiques des extrémités soit à la suite d'infections cutanées surajoutées, voire même par simple grattage ou par piqûres d'insectes.

Toute rupture de la barrière épidermique quelle qu'en soit la cause transforme une lèpre fermée en lèpre ouverte et permet une élimination bacillaire qui dure tant que la cicatrisation n'est pas complète et l'on connaît la lenteur des processus de cicatrisation chez les lépreux.

Laissant de côté ces éventualités, nous avons cherché à déterminer si, dans les lésions cutanées fermées, l'issue des bacilles de Hansen pouvait se produire spontanément en dépit de l'intégrité apparente de l'épiderme. Nous avons examiné dans ce but l'important matériel que constitue une centaine de biopsies de lépromes qui nous avaient été adressées pour examen histo-pathologique par nos collègues de la Guadeloupe (MM. Lefrou, Advier, Jolly), de la Martinique (M. Montestruc), de la Côte d'Ivoire (M. Lefrou), de la Nouvelle-Calédonie (M. Tivollier).

La présence de bacilles de Hansen dans l'épiderme et ses annexes est un fait établi par les observations de plusieurs auteurs. Jeanselme, en particulier dans son ouvrage *La Lèpre*, signale cette éventualité. MM. Spillmann, Kissel et Florentin à Nancy et M. Muir aux Indes ont fait de semblables constatations.

Dans nos préparations qui portent sur des lésions bacillaires du type maculo-anesthésique, nous avons recherché la fréquence et la situation des germes dans l'épiderme, les follicules pileux et les glandes sudoripares.

Epiderme. — L'examen des coupes de peau, après coloration au

Spengler, montre la présence de bacilles dans l'épiderme. Ils y sont en général peu abondants et leur nombre dépend essentiellement de la richesse bacillaire des lésions dermiques sous-jacentes. Dans les lépromes riches en bacilles, leur fréquence est plus grande mais les germes sont presque toujours isolés et séparés les uns des autres. La disposition en amas et les formations en « globi » n'y ont jamais été observées. Ils semblent plus nombreux dans les portions d'épithélium recouvrant les papilles dermiques qui sont des lieux d'élection pour les lésions granulomateuses spécifiques de la lèpre, lésions qui restent d'ailleurs séparées de la basale par une bande fibreuse. Les bacilles peuvent se trouver dans toute l'épaisseur de l'épiderme mais ils prédominent dans les couches du corps muqueux de Malpighi. Il est assez difficile de préciser leur situation par rapport aux cellules, dans nombre de cas ils paraissaient nettement intra-cellulaires. On les rencontre aussi dans les squames épidermiques avec lesquelles ils sont éliminés.

Au niveau des lépromes, l'épiderme est souvent le siège de diverses altérations dégénératives. La constatation de petites vésicules est banale. Le liquide de ces bulles qui provient d'une infiltration dermique contient presque toujours des bacilles de Hansen qui sont expulsés au moment de leur rupture.

Follicules pileux. — Une des principales localisations des granulomes lépreux se fait autour des follicules pileux et débute au niveau de la papille. Dans les coupes de lépromes, lorsque l'infiltration du derme n'est pas massive, on distingue nettement l'englobement des poils par les lésions. Au cours de leur évolution elles envahissent et dissocient les gaines épithéliales apportant les bacilles que l'on retrouve dans les différentes formations pileuses et même dans l'épidermicule. De la racine, les germes sont entraînés par la pousse du poil vers la surface d'où ils sont éliminés par le sérum qui se déverse à la hauteur du collet. L'extériorisation des bacilles par ce processus se poursuit jusqu'au moment où le poil profondément altéré finit par tomber entraînant avec lui une dernière décharge bacillaire.

Glandes sudoripares. — Depuis longtemps les cliniciens ont observé au niveau des lépromes des troubles de la sudation. Jeanselme considérait l'anhydrose comme le résultat de l'inhibition fonctionnelle des glandes sudoripares. Nous pensons qu'elle tient plutôt à l'altération et à la destruction des glomérules par les lésions granulomateuses. Dans les lépromes bacillaires on trouve fréquemment le bacille de Hansen dans les cellules sécrétantes de

ces glandes, dans la lumière des acini et dans les tubes excréteurs. En l'absence de bacilles, on note parfois la présence de fines granulations acido-résistantes formant de petits amas dans le protoplasma des cellules sudoripares.

Ces constatations prouvent que le passage des bacilles de Hansen se fait au niveau des lésions du tégument à travers l'épiderme intact et que leur sortie est assurée par la desquamation, par la chute des poils et par la sécrétion sudorale. Ces modes d'élimination sont sans doute accessoires et les bacilles éliminés bien moins nombreux que dans la sécrétion des lépromes ulcérés. Il ne semble cependant pas qu'il y ait lieu, du point de vue prophylactique, de négliger cette extériorisation pauci-bacillaire insidieuse et de longue durée. Il resterait certes à savoir si ces germes qui ont traversé la peau sont vivants ou morts. Pour le moment nous ne disposons d'aucun test qui nous permette de le préciser. Les bacilles trouvés dans l'épiderme et ses annexes ne diffèrent en rien par leur morphologie ou leurs propriétés tinctoriales de ceux des lésions sous-jacentes d'où ils proviennent.

La distinction faite entre les lèpres dites fermées et celles ouvertes qui a pour elle l'avantage d'être pratique est donc artificielle et il est prudent de considérer tout lépreux comme susceptible d'être contaminant.

Bibliographie

Jeanselme — *La Lèpre*. Paris, 1934 et *Biologie Medicale*, octobre 1934.
Spillmann, Kissel, Florentin. — *C. R. Societe Biologie*, 1928, n° 26, p. 842.
Muir. — *Indian Journal Medical research*, avril 1932.
Querangal des Essarts et Lefrou. — *Presse Médicale*, 11 juillet 1936. *Bulletin Société Pathologie exotique* : 1934, t. XXVII, n° 4 et n° 8; 1935, t. XXVIII, n° 5 et n° 7; 1936, t. XXIX, n° 2 et n° 9.

LE PHÉNOMÈNE DE KOCH NE SE PRODUIT PAS CHEZ LE RAT PAR RÉINOCULATION DU BACILLE DE STÉFANSKY

Par E. MARCHOUX et V. CHORINE

Nous savons qu'une inoculation de bacilles de Koch à un cobaye tuberculeux provoque la formation rapide d'une nécrose locale et l'élimination avec les tissus mortifiés des bacilles nouvellement introduits. L'existence de ce phénomène dû à la prémunition a incité

Calmette à utiliser les bacilles tuberculeux vivants et affaiblis dans la lutte contre la tuberculose.

Si le même phénomène existait dans la lèpre, il donnerait à l'organisme préparé une faculté de résistance susceptible de diminuer les ravages dus à cette terrible maladie.

Pour tenter d'élucider ce problème nous nous sommes adressés au rat, animal qui nous a servi tant de fois déjà pour l'étude des différentes questions touchant la lèpre.

Dans une première expérience nous avons procédé à une réinfection de rats malades depuis deux mois. On sait que le phénomène de Koch commence à se manifester chez les cobayes infectés depuis 16 à 18 jours (1). Nous nous trouvions donc dans des conditions tout à fait favorables à la production du phénomène de Koch s'il existait.

Expérience 1.101 — Le 30 juin 1936 on inocule, sous la peau de l'aine droite, 10 rats avec une émulsion de bacilles de Stéfansky. Le 1er septembre 1936, 63 jours après l'infection, on réinocule 5 de ces rats avec 0 cm³, 5 d'une émulsion de la même souche de bacilles sous la peau de l'aine gauche, les 5 autres restant comme témoins A. Pour éviter la réaction allergique due au tissu du léprome, on traite le broyage par l'antiformine qui détruit les protéides des tissus et, par centrifugation, on lave les bacilles trois fois à l'eau physiologique. L'émulsion bactérienne est finalement aussi pure que celle qui pourrait provenir d'une culture. 5 rats neufs inoculés en même temps avec la même dose de cette émulsion sous la peau de l'aine gauche, représentent les témoins B.

A ce moment, les rats réinfectés présentent au point de la première inoculation des nodules de la grosseur d'un petit pois.

On examine les rats journellement pendant un mois. Il est à remarquer que les rats réinfectés ont supporté sans malaise apparent l'injection d'une masse énorme de bacilles, tandis que chez le cobaye tuberculeux l'introduction d'une quantité un peu forte de bacilles de Koch provoque la mort rapide de l'animal sensibilisé au poison bactérien.

48 heures après l'inoculation tous les rats, aussi bien réinoculés que témoins, présentent un empâtement sous-cutané au point d'inoculation. La peau sus jacente est d'apparence normale. Cet empâtement persiste chez tous les rats, sans changement pendant une vingtaine de jours. Le 23 septembre, il commence à régresser et le 12 octobre on n'en trouve plus trace chez les rats témoins comme chez les rats réinfectés.

Il se dégage de ces observations la constatation importante que les rats réinfectés après deux mois ne présentent aucune réaction particulière. L'évolution des lésions locales chez les rats réinoculés a été toujours comparable à celle des rats témoins B. Jusqu'au mois de décembre, chez les uns comme chez les autres, il n'apparaît aucune lésion apparente. Le 22 décembre, on constate que les rats réinoculés, aussi bien que les témoins B présentent au point d'inoculation de petits nodules qui paraissent légèrement plus petits chez les rats réinoculés, mais la différence est faible et disparaît au bout d'un mois.

Le premier rat réinfecté meurt le 28 décembre 1936, presque quatre mois après la réinfection. Il porte un large ulcère au point de la pre-

mière inoculation. A l'ouverture de la peau on constate qu'à l'endroit de la deuxième il s'est formé un petit nodule de 5 à 8 mm. de longueur sur 2 ou 3 mm. de largeur plein de bacilles acido-résistants. L'infection s'est répandue dans tout le système ganglionnaire superficiel ; le foie et la rate, d'aspect normal, contiennent aussi quelques bacilles acido-résistants.

Le 15 janvier 1937, un deuxième rat réinoculé meurt. Comme le précédent il porte un large ulcère au point de la première inoculation. Au niveau de la deuxième on sent un petit nodule à travers la peau. A l'autopsie, on constate qu'il s'agit d'un léprome gros comme un haricot. La rate porte quelques petits lépromes, le foie et tous les ganglions superficiels contiennent de nombreux bacilles.

Deux rats sont morts les 5 et 6 février 1937, plus de cinq mois après la réinfection, sensiblement dans le même état. Ils présentent de larges ulcères au point de la première inoculation et de petits lépromes au siège de la deuxième. L'infection s'est répandue dans tout l'organisme et on trouve des bacilles acido-résistants dans les ganglions lymphatiques superficiels, le foie et la rate.

Le dernier rat meurt le 26 mars 1937, soit près de 7 mois après la réinfection, dans un état d'infection très avancé. Un énorme ulcère occupe les deux aines. Le léprome provenant de la deuxième inoculation s'est ouvert et transformé en un ulcère qui se confond avec celui de la première. L'infection s'est étendue à tout l'organisme. Le système ganglionnaire est atteint tout entier. On trouve des bacilles dans les ganglions sous-maxillaires, la rate, etc... Le foie porte quelques petits lépromes.

Quand on compare l'état de ces rats avec celui des témoins B on constate que la deuxième inoculation évolue sensiblement comme la première. Il existe peut-être un léger retard dans l'évolution des lésions locales dues à la deuxième inoculation, mais cette différence s'efface en deux ou trois mois. L'ulcération des lépromes marche d'un côté comme de l'autre.

Il se dégage de cette expérience que les bacilles lépreux introduits dans un organisme infecté depuis deux mois se développent de la même façon que dans l'organisme neuf. Il ne se produit pas, comme dans la tuberculose, une élimination des germes nouvellement introduits dans l'organisme malade. Il n'existe pas non plus trace de prémunition nette chez des rats inoculés deux mois auparavant alors que la primo-infection avait déjà provoqué de petites lésions locales et un commencement de généralisation.

L'examen histologique des lépromes résultant de la deuxième infection ne nous a pas permis de les différencier de ceux qui se forment chez les animaux inoculés pour la première fois.

Pour les rats témoins A, la maladie est moins grave que pour ceux qui ont été inoculés deux fois. Deux rats de cette série, morts le 8 et le 15 janvier 1937, présentent une infection classique avec ulcère au point d'inoculation et infection généralisée de tout le système ganglionnaire. Les trois autres rats ont survécu plus long-

temps que les rats réinoculés et sont morts respectivement le 30 avril, le 25 et le 27 août 1937. Ces rats, quoique très infectés, n'ont jamais présenté de ces larges ulcérations résultant de la conjugaison des ulcères bilatéraux.

L'aggravation augmente quand on multiplie les inoculations successives. L'expérience suivante nous en fournit la preuve :

Expérience 1.135. — Le 3 octobre 1936, on prend 10 rats inoculés le 30 juin 1936, c'est-à-dire 96 jours auparavant. Cinq de ces rats reçoivent une émulsion de bacilles de Stéfansky provenant d'un léprome du rat, traité à l'antiformine pour détruire les protéides des tissus, les cinq autres rats servant de témoins. On répète les injections de cette même émulsion une ou deux fois par semaine, sous la peau, chaque fois à différents endroits du corps. Du 3 octobre 1936, jusqu'au 24 janvier 1937, les animaux ont reçu 23 injections de 0 cm^3 4 d'émulsion.

Trois de ces rats sont morts trop tôt pour permettre de tirer une conclusion. Deux autres rats, morts respectivement le 10 mai et le 19 juin 1937, présentent à l'autopsie un tableau comparable : large ulcère au point de la première inoculation, infection intense de tous les ganglions lymphatiques, quelques lépromes sur la rate, foie sans lésions visibles mais renfermant de nombreux bacilles acido-résistants chez l'un, chez l'autre infiltré de nombreux nodules lépreux qui lui confèrent un aspect en « mosaïque ». En dépouillant ces animaux, on trouve des lépromes sous-cutanés sous le flanc gauche et le dos, qui se sont développés à l'endroit des piqûres successives. Chez le premier rat on en compte jusqu'à onze, chez le deuxième, quinze. Chaque piqûre a donné naissance à un léprome. Chez les rats témoins inoculés une seule fois, on retrouve à ce moment une infection sévère et généralisée, mais dont les principales lésions restent localisées à l'endroit de l'injection des germes.

Il est à remarquer que dans cette expérience l'évolution des lésions dues aux infections répétées est relativement lente, car l'émulsion bacillaire qui nous a servi pour faire l'expérience est conservée à la glacière dans l'eau glycérinée à 10 o/o. Les germes ainsi traités et conservés restent vivants mais s'affaiblissent progressivement comme nous nous en sommes rendus compte par inoculation d'animaux neufs.

Nous avons vu ailleurs que l'intensité de l'infection croît en raison de la surface sur laquelle on la fait porter (2). Chez les rats réinoculés on observe le même phénomène. Les bacilles déposés à différents endroits du corps, à des moments différents, se développent de la même façon que quand on les dépose simultanément sur une grande surface. Par conséquent, la prémunition n'existe pas dans la lèpre du rat au bout de trois ou quatre mois d'infection.

En revanche, l'introduction répétée d'une quantité de bacilles de Stéfansky chez un rat lépreux ne provoque aucun phénomène toxique.

Il convient de retenir cette observation qui peut se confirmer sur

l'homme, bien que le phénomène de Koch dépende de l'animal récepteur plus que du germe inoculé (1). De la similitude biologique du bacille de Stéfansky et de celui de Hansen, on peut penser que la surinfection peut se produire aussi bien chez l'homme que chez le rat. Un lépreux qui ne prend pas de précautions pour ne pas répandre les germes dont il est porteur court de ce fait autant de risques que son entourage. Cette considération doit encourager tout lépreux à la prudence.

On sait que la lèpre est la maladie chronique par excellence. On peut donc se demander si la prémunition ne met pas aussi un temps très long à s'établir ainsi que le laisse supposer la disparition des germes chez les vieux lépreux. Mais les bacilles de Stéfansky que nous possédons ont acquis, au cours des passages, une virulence telle que les animaux inoculés finissent toujours par mourir des lésions produites par le parasite. Aussi nous avons essayé de prémunir nos rats à l'aide de bacilles affaiblis en les traitant par les rayons ultra-violets. En exposant à la lumière totale d'une lampe en quartz à vapeurs de mercure d'une puissance de 4 ampères sous 110 volts, des bacilles placés à 20 cm. d'écartement, notre collaborateur R. Prudhomme est parvenu à une atténuation qui cantonne l'infection dans les ganglions (3).

Expérience 1.185. — Le 1/2 février 1937, on prend 5 rats inoculés 10 mois auparavant sous la peau de l'aine gauche avec une émulsion de bacilles de Stéfansky irradiés 3 minutes. Ces rats ne portent aucune lésion apparente de la lèpre. Cependant l'examen des ganglions inguinaux et axillaires droits, chez d'autres rats de cette série, révèle la présence d'un grand nombre de germes acido-résistants. Ces 5 rats, ainsi que 5 rats neufs, sont inoculés sous la peau du flanc gauche avec 0 cm³ 2 d'une émulsion de bacilles de Stéfansky traités à l'antiformine.

Un rat réinoculé est mort le 25 mars 1937 sans aucune lésion. Un autre meurt le 22 juin, soit plus de 4 mois après la réinfection. On trouve chez cet animal, au niveau de la deuxième inoculation, un nodule de la grosseur d'une lentille, bourré de bacilles acido-résistants.

Un rat témoin meurt 5 mois 1/2 après le commencement de l'expérience, le 27 juillet 1937, avec un léprome en voie d'ulcération.

Le 4 août 1937, l'examen des rats survivants donne les résultats suivants :

Rats témoins : un rat avec gros léprome, deux rats avec lépromes plus petits, le quatrième présente une infiltration au point d'inoculation.

Rats réinfectés : Tous les rats présentent de petits nodules au point de réinfection. Ces nodules paraissent plus petits que chez les rats témoins.

(1) Nous avons eu l'occasion d'observer sur trois malades qui avaient reçu à titre thérapeutique des bacilles de Stéfansky gardés plus de deux ans à la glacière en eau glycérinée à 40 o/o, l'apparition brusque après la 15e ou la 20e injection, d'une suppuration portant à la fois sur tous les points du corps où avaient été faites les dites injections.

L'examen du 6 octobre 1937, presque 8 mois après la réinfection, révèle que trois sur quatre rats témoins portent de gros lépromes. Le dernier ayant un léprome de moindre dimension.

Les trois rats réinoculés portent au point de réinfection des lépromes de dimensions plus faibles que ceux des rats témoins.

Un rat témoin meurt le 12 octobre avec un gros léprome au point d'inoculation et des bacilles dans tous les ganglions superficiels.

Le 1er décembre 1937, l'examen des rats nous permet de constater chez les deux témoins la présence d'énormes lépromes gros comme un œuf de pigeon dont un est en voie d'ulcération. Le troisième témoin porte un léprome gros comme une noix. Parmi les trois rats réinfectés, l'un présente un léprome gros comme une noix et les deux autres des nodules sensiblement plus petits.

Dans le mois qui suit, la différence entre les deux séries s'efface peu à peu.

Comme dans la première expérience nous voyons ici se produire un léger retard dans l'évolution de la maladie, mais point de prémunition marquée bien que l'infection première de nos rats remonte à 10 mois.

Nous en sommes là, nos essais ultérieurs nous renseigneront sur ce qu'on peut espérer au sujet d'un état de prémunition.

Conclusions

1° Le phénomène de Koch tel qu'on l'observe dans la tuberculose du cobaye, ne se produit pas chez les rats lépreux soumis à une deuxième inoculation.

2° Toute nouvelle injection de virus donne naissance à un foyer d'infection nouveau.

3° Les animaux subissent de ce fait une aggravation de leur maladie d'autant plus forte que le nombre des inoculations a été plus grand.

4° En revanche l'injection d'une masse considérable de bacilles n'éveille aucun signe d'intoxication.

5° Il est permis de supposer que, chez l'homme comme chez le rat, il faille craindre les surinfections.

6° La possibilité de produire des infections multiples laisse croire que dans la lèpre, contrairement à ce qui se passe dans la tuberculose, il ne se manifeste pas de prémunition.

7° Cependant l'apparition et l'accroissement des accidents souffrent un léger retard mais d'autant plus marqué que la primo-infection date d'une époque plus lointaine.

Bibliographie

(1) F. Bezançon et de Serbonnes. — *Journ. de Phys. et de Path. Générales*, 1909, t. II, p. 1068 et *Ann. de Médecine*, 1914, t. I, p. 129.

(2) E. Marchoux et V. Chorine. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1936, t. LVII, p. 583.
(3) R.-O. Prudhomme. — *C. R. Soc. Biol.*, 1935, t. CXIX, p. 1328 et *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1938, t. XXXI.

CONSERVATION DU BACILLE DE LA LÈPRE DU RAT DANS UN MILIEU OÙ POUSSE LE BACILLE DE LA FLÉOLE

Par R. O. PRUDHOMME

Nombreux ont été les essais de culture du bacille de la lèpre, que ce soit celle de l'homme ou celle du rat. Jusqu'à maintenant tous ces essais se sont montrés infructueux. Nous avons préparé, nous aussi, quelques milieux de culture pour le bacille de Stefansky. Toutes nos tentatives ont jusqu'ici échoué. Mais nous avons obtenu cependant un résultat que nous avons cru intéressant de signaler.

On sait, d'après les travaux du Professeur Marchoux, que le bacille de la lèpre du rat conserve sa virulence pour cet animal pendant 14 jours à 37°, quand il est dans un milieu humide. Nous avons trouvé, dans un de nos milieux de culture, qu'il avait conservé sa virulence après un séjour de 40 jours à 37° ou à température ordinaire, et même, dans une autre expérience, après 7 mois, expérience qui fait l'objet de cette note.

Le 12 juillet 1935, on prépare aseptiquement une émulsion de bacilles de Stefansky par la technique habituelle : broyage d'un léprome dans l'eau physiologique, traitement à l'antiformine pendant 20 minutes à 37° pour éliminer les tissus, suivi de 4 lavages des bacilles par centrifugation. On prend du milieu de Sauton ajusté à pH = 6,5 et on l'ensemence avec une pellicule de fléole et 3 gouttes de l'émulsion préparée comme ci-dessus. Une partie des ballons est portée à l'étuve à 37°, l'autre est laissée à la température du laboratoire.

Le 21 août 1935, soit 40 jours après l'ensemencement, on prélève dans un des ballons conservés à 37° le voile qui s'est développé à la surface du milieu. Ce voile est émulsionné dans un peu d'eau physiologique. On en fait autant avec l'un des ballons conservés à la température ordinaire. Dans les deux cas, les frottis des émulsions ainsi préparées sont formés de deux sortes de germes : des coccis gros et courts dont la plupart ne sont pas acido-résistants et qui sont manifestement des bacilles de la fléole ; des bacilles longs et fins acido-résistants ressemblant beaucoup aux bacilles de la lèpre du rat. On inocule 5 rats sous la peau de l'aine droite avec

l'une de ces deux émulsions et 5 rats avec l'autre, à raison de 0 cm³ 5 d'émulsion par animal.

1° *Rats inoculés avec le bacille de la fléole + bacille de Stefansky conservés à 37°.* — Un rat meurt (n° 1) 5 jours après l'inoculation. On trouve de nombreux bacilles acido-résistants longs dans le ganglion inguinal droit, rien dans les autres ganglions superficiels.

Le 29 octobre 1935 on examine les rats. Tous présentent de petites nappes au point d'inoculation. Un de ces rats (n° 2) présente un ulcère sur la cuisse droite et sur le ventre. Le pus de cet ulcère contient une grande quantité de bacilles acido-résistants. Ce pus est inoculé après émulsion dans l'eau physiologique à 4 rats afin de savoir si ces bacilles acido-résistants sont des bacilles de la fléole ou des bacilles de Stefansky.

Le 11 novembre 1935, soit 81 jours après l'inoculation, on examine les rats. La plaie du rat n° 2 s'est refermée. Un autre rat (n° 3) présente un léprome et les deux autres (n° 4 et n° 5) de petits nodules au point d'inoculation.

Le 5 décembre 1935, le léprome du rat n° 3 s'est ulcéré et le pus de cet ulcère montre de très nombreux bacilles acido-résistants.

Le 23 décembre 1935, soit 123 jours après l'inoculation, le rat n° 2 porteur de l'ulcère meurt. A l'autopsie on trouve que les ganglions inguinaux gauches et axillaires gauches et droits sont très augmentés de volume et bourrés de bacilles acido-résistants. Le foie et la rate présentent de petites lésions blanchâtres à leur surface ; un frottis de ces lésions contient de nombreux bacilles acido-résistants.

Le 17 février 1936, 199 jours après l'inoculation, on examine les rats survivants. Tous les trois sont porteurs de petits nodules au point d'inoculation.

Le 29 juin 1936, le rat n° 3 meurt. Il porte un gros ulcère sur la cuisse droite ; le pus de cet abcès est libre de bacilles acido-résistants. Les frottis des ganglions au point d'inoculation montrent quelques bacilles acido-résistants ; les ganglions axillaires et inguinaux gauches sont normaux, de même que le foie et la rate.

Le 11 juillet 1936, 342 jours après l'inoculation, un autre rat (n° 4) meurt. Un frottis des ganglions au point d'inoculation montre la présence de très nombreux bacilles acido-résistants ; il en est de même pour les autres ganglions superficiels. Des frottis du foie et de la rate montrent que ces organes sont infectés.

Le dernier rat (n° 5) meurt le 24 avril 1937, soit 609 jours après le commencement de l'expérience. A l'autopsie, on voit que tous les ganglions ont augmenté de volume et sont bourrés de bacilles

acido-résistants. Le ganglion inguinal gauche est transformé en lépreme de la grosseur d'une noisette.

Les rats qui avaient été inoculés avec le pus de l'ulcère du rat n° 2 le 29 octobre 1935 ont tous présenté, au bout de quelques mois, des lépromes aux points d'inoculation, ce qui prouve que les bacilles du rat qui présentait cet ulcère étaient bien des bacilles de Stefansky et non pas des bacilles de la fléole.

2° *Rats inoculés avec le bacille de la fléole + bacille de Stefansky conservés à la température ordinaire. Ils sont au nombre de 5.* — Le 7 octobre 1935, un rat (n° 1) meurt. A l'autopsie on trouve au point d'inoculation, à côté du ganglion inguinal droit, un petit nodule gros comme une lentille, formé d'une matière caséeuse dans laquelle on trouve des bacilles acido-résistants. Le ganglion inguinal droit lui-même montre à l'examen des frottis, deux sortes de bacilles : des bacilles acido-résistants gros et courts et des bacilles acido-résistants longs et fins. Les autres ganglions superficiels sont normaux.

Le 7 octobre 1935, soit 38 jours après l'inoculation, un rat (n° 2) meurt. On trouve au point d'inoculation des bacilles acido-résistants mais les autres ganglions superficiels sont normaux.

Le 18 octobre 1935 (49 jours) le 3e rat meurt. A l'autopsie on ne trouve pas trace de bacilles acido-résistants ni au point d'inoculation, ni dans les autres ganglions superficiels.

Le 8 novembre 1935 on examine les deux rats survivants. L'un (n° 4) porte un petit nodule au point d'inoculation, l'autre (n° 5) est porteur d'une nodosité plus grosse.

Le 22 novembre 1935 (83 jours), le rat n° 5 présente un ulcère à la cuisse et le nodule que présentait le rat n° 4 s'est transformé en une petite tumeur.

Le 29 novembre, le rat (n° 4) ulcéré meurt. On ne trouve aucun bacille acido-résistant ni dans le pus de l'ulcère ni dans les ganglions.

Le 9 janvier 1936, soit 131 jours après le début de l'expérience, le dernier rat (n° 5) meurt. Le petit nodule qu'il présentait au point d'inoculation est formé d'une matière caséeuse libre de bacilles acido-résistants. Les frottis des ganglions inguinaux et axillaires indiquent que ceux-ci sont normaux. Le rat n'a pas pris la lèpre.

En résumé, nous voyons que les 5 rats inocules avec des bacilles de Stefansky conservés en symbiose avec la fléole pendant 40 jours à 37° ont pris la lèpre, et que sur 5 rats inoculés avec des bacilles conservés de la même façon mais à la température ordinaire, aucun n'a pris la maladie. Chez 3 seulement, on a retrouvé des bacilles qui se sont conservés au point d'inoculation.

Un ballon de milieu de Sauton ajusté à pH = 6,5, ensemencé

avec le bacille de Stefansky et le bacille de la fléole, a été ouvert le 19 juin 1937, soit 7 mois après l'ensemencement. Des frottis de cette culture montrent des paquets volumineux de bacilles acido-résistants longs en assez mauvais état, granuleux pour la plupart. On inocule 5 rats, ce même jour, avec 1 cm^3 de culture sous la peau de l'aine droite.

Vingt et un jours après, ces 5 rats présentent des nodules au point d'inoculation, ce qui n'est que la réaction normale due à l'injection de la fléole.

Deux rats, n° 1 et n° 2, meurent 25 jours après l'inoculation. On trouve au point d'inoculation une énorme quantité de bacilles de la fléole et quelques bacilles acido-résistants longs, avec une augmentation de volume des ganglions voisins du point d'inoculation. Les autres ganglions superficiels sont indemnes de bacilles.

Quarante-cinq jours après l'inoculation, un rat n° 3 meurt. Au point d'inoculation, on ne trouve pas de bacilles ayant l'apparence de ceux de la fléole, mais on y voit des bacilles acido-résistants longs. Les ganglions du point d'inoculation sont augmentés de volume avec d'assez nombreux bacilles acido-résistants longs. Les autres ganglions superficiels, de même que la rate sont augmentés de volume mais libres de bacilles.

Le 12 octobre 1936, soit 115 jours après l'inoculation, un rat n° 4 meurt indemne de toute infection.

Enfin, le 16 avril 1937, soit près de 10 mois après le début de l'expérience, le dernier rat n° 5 meurt. A l'autopsie, on constate que les ganglions voisins du point d'inoculation sont gros et durs. La peau est infiltrée sur toute la surface. Les ganglions axillaires et sous-maxillaires sont gros et partiellement caséifiés. Des frottis montrent que le rat est farci de bacilles acido-résistants. Les ganglions et la peau sont bourrés de bacilles acido-résistants. La rate porte de nombreux lépromes et des frottis du foie se montrent riches en bacilles acido-résistants.

On voit donc que, même après 7 mois à 37°, le bacille de Stefansky est encore virulent pour le rat quand il est conservé dans le milieu de Sauton où se développe le bacille de la fléole.

Conclusions

1° Le bacille de Stefansky se conserve virulent pour le rat pendant 7 mois à 37° dans le milieu de Sauton ajusté à pH = 6,5, dans lequel se développent les bacilles de la fléole.

2° Les bacilles de Stefansky conservés dans les mêmes conditions, mais à la température ordinaire, ne sont plus virulents après 40 jours.

Travail du laboratoire de M. Marchoux.

ACTION DE DÉRIVÉS DU BEURRE DE GORLI : ÉTHER ÉTHYLIQUE DES GLYCÉRIDES SOLIDES, GLYCÉRIDES LIQUIDES, INSAPONIFIABLES, EN INJECTION INTRADERMIQUE AU NIVEAU DES TACHES TUBERCULOIDES

Par J. TISSEUIL et P. RIVOALEN

Le beurre de gorli que, pour la commodité de l'injection, nous avons expérimenté en mélange à 40 o/o dans l'huile d'olive, a une action nette sur les taches tuberculoïdes. Nous présentons aujourd'hui des expériences que nous avons faites avec quelques dérivés du gorli. Si, dans ces traitements, les glycérides solides et les glycérides liquides ont une action des plus nettes, au contraire l'insaponifiable n'en a manifestement pas.

Nous allons tout d'abord donner ci-dessous la technique utilisée pour la préparation de ces dérivés du gorli.

Technique de préparation de ces dérivés du gorli.

Le fractionnement d'une substance grasse jusqu'à obtention de corps à peu près purs nécessite plusieurs opérations d'ordres physique et chimique : saponification du corps gras, libération des acides puis séparation de ces acides par distillations, cristallisations, formations des sels de plomb, de magnésie, etc... Mais toutes ces opérations agissent sur la matière grasse pour la détruire d'une manière complète. Nous avons voulu, pour en faire l'essai thérapeutique, séparer les glycérides du beurre de gorli par une opération purement physique, laissant intacts ces glycérides : la cristallisation directe dans l'acétone. Cette méthode déjà utilisée par Jouatte pour le beurre de gorli ne conduit pas à des glycérides parfaitement purs. Elle permet cependant d'obtenir en fin d'opération, d'une part une substance très riche en chaulmoogrine, constituant principal du beurre de gorli, de l'autre un mélange de glycérides liquides à température ordinaire et contenant une forte proportion d'un acide liquide lui aussi : l'acide gorlique.

Glycérides solides cristallisables. — 300 g. de beurre fraîchement extrait et neutralisé sont dissous dans 700 cm³ d'acétone, à 60° environ. On laisse refroidir. Au bout de 24 heures, il s'est produit une abondante cristallisation. On filtre et essore les cristaux. Ceux-ci sont de nouveau dissous dans 700 cm³ d'acétone et remis à cristalliser. Au bout de sept opérations nécessaires, on obtient une

masse blanche, dure, du poids de 130 g. environ, dépourvue de l'odeur et du toucher du beurre de gorli.

Ces cristaux fondent de façon assez nette à 51°.

Ils ont un pouvoir rotatoire (pris à 3 o/o dans le chloroforme) de 50°30; un indice d'iode de 72 ; un indice de saponification de 195.

Glycérides non cristallisables. — La solution acétonique résultant de la première cristallisation est distillée sous vide au bain-marie et donne un poids de glycérides de 160 g., d'aspect pâteux, se prenant en masse au bout de quelque temps. On les redissout à température ordinaire dans 700 cm³ d'acétone et laisse au repos au frigidaire. On obtient ainsi une nouvelle cristallisation. On recueille la solution acétonique et on recommence l'opération jusqu'à ce que, malgré un repos de plusieurs jours au frigidaire, aucune cristallisation ne se produise. On distille au bain-marie sous faible pression et on obtient ainsi 80 g. environ d'une huile jaune pâle, transparente.

L'examen de cette huile a donné les résultats suivants :

Température de fusion : 14° à 16°.

Indice d'iode : 105.

Pouvoir rotatoire (à 3 o/o dans le chloroforme) : 45°20.

Les acides gras de cette huile fondent entre 52° et 54°. Ils ont un indice d'iode de 108.

Insaponifiable du beurre de gorli.

Choix de la matière première. — Les graines de gorli traitées par l'eau bouillante donnent un rendement moyen en beurre de 15 o/o. Ce beurre contient 1,8 o/o d'insaponifiable.

Si l'on reprend le tourteau de cette opération et qu'après l'avoir desséché, on l'épuise à fond par l'éther de pétrole, on obtient encore 31 o/o de matière grasse, cette fois bien plus riche en insaponifiable puisqu'elle en contient 5,33 o/o. C'est ce beurre de seconde extraction qui nous a servi de matière première pour l'isolement de l'insaponifiable destiné à nos essais.

Technique. — Nous avons utilisé la technique adoptée par la Commission Internationale pour l'unification des méthodes d'analyse des corps gras. 20 g. de beurre sont traités à l'ébullition par 200 cm³ de solution alcoolique de potasse 2N, pendant une heure. Le produit obtenu, étendu de son volume d'eau, est épuisé à trois reprises par 200 cm³ d'éther de pétrole. La solution éthérée est lavée trois fois de suite par 200 cm³ d'alcool à 50°, puis distillée au bain-marie. On termine l'opération par évaporation à l'air libre dans une capsule, puis au bain-marie bouillant un quart d'heure.

On obtient ainsi 0 g. 10 d'insaponifiable que l'on dissout dans de l'huile d'olive. On filtre et répartit en 5 ampoules correspondant chacune à 0 g. 02 d'insaponifiable et par conséquent à 11 g. 10 de beurre de première extraction.

Utilisation thérapeutique. — Les glycérides solides étant difficilement utilisables en injection, nous les avons transformés en éthers éthyliques par la méthode à l'acide sulfurique.

Les glycérides liquides sont utilisés en nature.

Nous allons examiner séparément l'action thérapeutique de chacun de ces trois dérivés, dont les injections ont été faites deux fois par semaine dans le derme que recouvrent les taches, de 2 cm³ du produit, ou de 1 cm³ d'huile d'olive contenant 0 gr. 02 d'insaponifiable.

Action thérapeutique de l'éther éthylique des acides, des glycérides solides du gorli.

Observation n° 1. — Kank D. Le 14 mars 1938, au début du traitement ce malade présente une grande tache à bordure papuleuse, rose jaunâtre, continue, qui entoure la plus grande part de l'hémithorax droit, débordant en arrière la colonne vertébrale, en avant restant en dehors du sein; passant dans le creux axillaire et remontant sur la clavicule.

Tout le pourtour de cette tache qui a été injectée le 18 juillet 1938 ne fait aucun relief sur la peau saine, il est brunâtre; mais les zones qui n'ont pas reçu d'injection conservent le même aspect primitif, la même activité.

D'autre part sous le pied droit infiltré, existe un perforant.

Observation n° 2. — Abd. M... Au début du traitement ce malade présente une tache, couvrant l'hypochondre droit, à bordure papuleuse, rose jaunâtre; une tache sur la face postérieure autour du genou gauche. Les injections chez ce malade produisent une réaction inflammatoire intense rouge tendue qui s'ulcère rapidement. Les surfaces injectées noircissent intensément Les taches qui ont été injectées après avoir perdu toute trace de cette réaction inflammatoire sont noires, sans infiltrations, sans activité, le 18 juillet 1938.

Ainsi chez ces deux malades nous avons constaté que, sous l'influence de l'éther éthylique de glycérides solides de gorli, les taches perdent leur activité au fur et à mesure qu'elles reçoivent des injections.

Glycérides liquides du gorli. — Chez la malade qui fait l'objet de ce traitement nous avons constaté l'action rapide de glycérides liquides, au point qu'une douzaine de jours après les premières injections les lésions sont affaissées, la peau à leur niveau est noire et au même plan que la peau saine.

Observation. — A. D..., est une femme de 40 ans qui entre à l'Institut le 20 février 1938; son état général est médiocre. Elle présente sur toute la surface du corps de vastes taches qui sont à peu près symétriques. Leur centre est plus foncé, moins infiltré que la périphérie qui est délimitée par un contour circiné jaunâtre surélevé sur la peau saine. Quelques ulcères chroniques des pieds.

Après amélioration de l'état général, les taches sont apparues nettement plus actives, leur bordure plus colorée et plus infiltrée. Les injections de glycérides liquides sont commencées le 28 mars 1938 sur les taches du côté droit seulement. Le 9 avril l'infiltration des taches injectées a regressé au point que celles-ci ont disparu, la peau recolorée à leur place est sur le même plan que la peau saine.

Cette action rapide se poursuit au fur et à mesure des injections; les taches sous l'influence du produit deviennent noires, plus infiltrées, et en 15 jours environ l'infiltration disparaît, et il ne reste plus qu'une surface plus noire que la peau saine. Les taches qui ont reçu des injections jusqu'au 21 avril ont perdu toute activité apparente le 4 mai.

Le 10 mai les zones des taches traitées sont couvertes de desquamation fine qui donne un aspect blanchâtre, desquamation d'ailleurs qui atteint en même temps la peau saine seulement entre les taches du côté gauche qui n'ont pas reçu de traitement. Sous cette desquamation la couleur jaunâtre transparaît en partie à la place des taches traitées sans retour de l'infiltration.

Le 15 juin 1938, à gauche les taches sont un peu moins infiltrées, tandis qu'à droite, ressort mieux la teinte jaunâtre de la peau au niveau des taches traitées.

Dans cette observation, nous constatons que les injections intra-dermiques de glycérides liquides ont une action rapide qui fait disparaître l'infiltration en 10 à 15 jours.

La coloration noire produite par les injections disparaît pour laisser une zone dyschromique à l'emplacement des anciennes taches.

Action thérapeutique de l'insaponifiable. — Avec l'insaponifiable de gorli il est nécessaire de vérifier que le produit n'est pas précipité au fond des ampoules, une quinzaine de jours après leur préparation, pour le remettre en suspension avant les injections.

Si dans les 8 ou 15 jours qui suivent l'injection il paraît se produire une diminution de l'infiltration qui ne fait que ramener ces taches à un aspect que présentent d'autres taches non traitées, après ce temps les taches reprennent le même aspect antérieur.

Après les injections se produit une teinte grisaille qui ne dure guère.

Observation n° I. — De nombreuses taches rondes ou à contour régulier recouvrent la plus grande partie de la surface du corps, ne laissant entre elles que des espaces réduits de peau saine où naissent cependant des nouvelles papules isolées.

Au début du traitement par injections intra-dermiques les taches sont peu infiltrées, aspect faisant suite à un état de réaction tuberculoïde

prolongé. A gauche l'huile d'olive est injectée seule, et à droite la solution en huile d'olive d'insaponifiable. Les taches à gauche ne présentent aucune modification tandis qu'à droite une faible coloration noirâtre se produit des taches traitées avec une légère diminution de l'infiltration pendant 15 jours.

Mais ce traitement est abandonné à l'apparition d'une poussée générale de réaction tuberculoïde qui atteint toutes les taches à droite et à gauche traitées ou non traitées.

Dans la suite chez ce malade l'injection intradermique d'huile neutre de chaulmoogra a arrêté la réaction et produit l'affaissement des taches injectées.

Observation nº II. — A. C. Ce jeune malade de 13 ans entre à l'Institut le 21 mars 1938. Chez ce malade existe une douzaine de taches tuberculoïdes de 2 cm. à 6 cm. de diamètre, une tache plus vaste entoure le coude gauche en débordant sur l'avant-bras et le bras. Les injections d'insaponifiable en huile d'olive sont commencées le 2 avril et répétées régulièrement 1 fois par semaine.

Pendant les 15 jours environ qui suivent chaque injection, les taches traitées paraissent flétries, grisâtres, l'infiltration ayant en partie régressé. Leur surface est plus sèche, et finement furfuracée. Mais rapidement, après 3 semaines, ces taches ont repris l'aspect primitif. Chez ce malade, au 9 juillet 1938, toutes les taches sont aussi infiltrées qu'au début du traitement avec quelques irrégularités qui se retrouvent même sur les taches non traitées.

Observation nº III. — Ce malade adulte entre à l'Institut le 29 avril 1938. D'un bon état général, il a de vastes taches tuberculoïdes réparties surtout sur les membres supérieurs, sur les fesses et les membres inférieurs.

Le début des injections commence le 6 mai.

Chez ce malade les injections d'insaponifiable font peu diminuer l'infiltration mais provoquent un noircissement modéré, et une sécheresse marquée de la tache avec une desquamation très fine. Mais toutes ces taches reprennent rapidement le même aspect et il devient bien difficile de différencier la tache traitée de celles qui ne l'ont pas été.

Ces résultats négatifs confirment ceux obtenus par Le Querec (1) avec l'insaponifiable de l'huile de krabao.

Conclusion. — 1º L'éther éthylique de glycérides solides de gorli fait apparaître une coloration noire intense des téguments injectés et fait rapidement disparaître l'infiltration des lésions ; mais il a une action assez brutale et produit parfois des lésions de dermite qui suppurent, si les injections sont trop serrées.

2º Les glycérides liquides agissent rapidement, beaucoup plus vite que le beurre de gorli et l'huile neutre de chaulmoogra et en 15 à 20 jours les lésions perdent leur infiltration, les téguments qui les

(1) Le Querec, v. *Bull. Soc. Path. exot.*, p. 889, 1937.

recouvraient reviennent sur le même plan que les téguments sains. La coloration noire disparaît plus vite que celle produite par les éthers éthyliques ou les huiles.

3° Par contre l'insaponifiable du gorli ne nous a donné aucun résultat.

Travail de l'Institut central de la lèpre de Bamako.

PREMIERS CAS DE LEPTOSPIROSES DIAGNOSTIQUÉS A LA MARTINIQUE

Par E. MONTESTRUC, M. DE PALMAS, A. PIGNOL et E. MAGALLON-GRAINEAU

L'identification de toute affection fébrile ictérigène dans des pays où l'on peut craindre un retour offensif de la fièvre jaune est d'une importance capitale.

Parmi ces affections, les leptospiroses méritent une place particulière par suite des hématémèses possibles qui viennent encore ajouter des doutes nouveaux dans l'établissement du diagnostic.

C'est pour cette raison et aussi parce que ce sont les premiers cas authentifiés à la Martinique que nous rapportons les deux observations suivantes qui, en outre, sont deux formes cliniques différentes des leptospiroses.

Observation n° 1 (Malade des docteurs A. Pignol et M. de Palmas).

J. R... Marcel, est un garçon de 13 ans, né à la Martinique, fils de magistrat colonial et ayant accompagné ses parents au Sénégal, au Soudan, à la Réunion, à la Guadeloupe. Il est à la Martinique depuis le 5 avril 1938, a habité à Fort-de-France jusqu'au 4 juillet, date à partir de laquelle il est allé en villégiature au Morne-Rouge, station d'hivernage située sur les pentes du Mont-Pelé à 450 m. d'altitude.

Brusquement, dans la matinée du 21 août, il est pris de nausées, de courbature, de fièvre (38°5), de vomissements alimentaires puis bilieux. Cet état, qui se continue avec des hauts et des bas pendant 7 jours, est combattu par un traitement antipalustre et antigrippal.

Le 28 août, les vomissements cessent; mais l'ictère fait son apparition et l'urine émise est de couleur madère.

Avec le diagnostic de bilieuse hémoglobinurique, le jeune malade est transporté à l'hôpital Albert-Clarac le 30 août.

Le 31 août, l'ictère est très foncé; le foie est gros et douloureux, la rate n'est pas percutable. Il y a constipation. Les urines sont toujours couleur madère, rares; la température est de 38°3 le matin, 39°3 le soir.

La recherche de l'hématozoaire est négative.

La formule sanguine est la suivante :

Monos.	2 o/o
Lymphos	43 o/o
Poly. éosinophiles . .	1 o/o
Poly. neutrophiles . .	54 o/o

L'analyse chimique des urines (Pharmacien-Commandant Pluchon) donne les résultats suivants :

Albumine	1 g. 70 o/oo
Pigments biliaires	+
Sels biliaires	+
Hémoglobine	+

L'examen microscopique du culot des urines recueillies aseptiquement montre la présence de cylindres granuleux, de quelques leucocytes et hématies. L'ultra-microscope, le Gram, le Ziehl et le Fontana-Tribondeau ne permettent pas de déceler la moindre flore microbienne ou parasitaire.

A partir du 1er septembre, malgré quelques vomissements alimentaires, la température baissera lentement en lysis. Les urines restent toujours aussi foncées, mais beaucoup plus abondantes (4 l. en 24 heures).

Le 2 septembre, l'examen à l'ultra-microscope des urines recueillies aseptiquement montre la présence d'assez nombreux spirochètes d'Inada et Ido.

Deux cobayes (nos 34 et 35) sont inoculés avec le culot de centrifugation de ces urines par voie intrapéritonéale.

La numération globulaire est la suivante :

Globules rouges. . .	2.840.000 au mm³
Globules blancs. . .	21.600 au mm³
Taux de l'hémoglobine.	65 o/o
Valeur globulaire . . .	1,22 o/o

La formule leucocytaire montre, par rapport à celle pratiquée il y a 3 jours, une augmentation nette du nombre des leucocytes polynucléaires.

Monos.	2 o/o
Lymphos.	21 o/o
Poly. éosinophiles . .	1 o/o
Poly. neutrophiles . .	76 o/o

Le 3 septembre, les vomissements ont cessé; l'amélioration continue, les urines s'éclaircissent. Leur culot de centrifugation montre encore quelques spirochètes, mais moins nombreux que la veille.

L'urée sanguine est de 0 cg. 09 o/oo.

Le cholestérol est de 1,76 (Pharmacien-Commandant Pluchon).

Le 5 septembre, on ne trouve plus de spirochètes dans le culot de centrifugation. Les urines sont tout à fait claires, ne contiennent plus d'hémoglobine, plus de sels biliaires.

Le 26 septembre, une numération globulaire et une formule leucocytaire donnent les résultats suivants :

Globules rouges. . .	4.480.000 au mm³
Globules blancs. . .	8.400 au mm³
Taux de l'hémoglobine.	95 o/o
Valeur globulaire . .	1 o/o
Monocytes	4 o/o
Lymphocytes. . . .	50 o/o
Poly. éosinophiles . .	1 o/o
Poly. neutrophiles . .	45 o/o

Observation n° 2 (Malade du docteur E. Magallon-Graineau).

(Les renseignements concernant ce malade sont assez peu précis et l'observation en sera ramenée aux points essentiels)

Il s'agit d'un homme d'une trentaine d'années entré à l'hôpital civil de Fort-de-France le 1er septembre avec un syndrome hémorragique général (hémorragies gingivales, mélénas, hématémèses, hématuries, épistaxis). Le malade est mort 6 jours après son entrée à l'hôpital. Le subictère est survenu tardivement. La fièvre a oscillé entre 38° et 39°.

Considérations bactériologiques.

L'étiologie spirochétienne de ces deux affections fut affirmée par la présence de spirochètes dans les urines pour le premier malade, dans le foie pour le second.

Dans le premier cas, le spirochète a pu être bien étudié à l'ultramicroscope. Il est peu mobile, est animé de mouvements lents ; les ondulations sont peu marquées ; le nombre de spires est d'environ une vingtaine ; les formes en C ou en S classiquement décrites sont peu nombreuses ; ses extrémités sont presque toujours recourbées.

Après coloration par le Fontana-Tribondeau, les spirochètes apparaissent très imprégnés par le colorant argentique ; leur longueur varie de 6 à 11 μ, quelques-uns atteignant jusqu'à 18 μ.

Dans le deuxième cas, la coloration par l'argent permet d'observer des spirochètes semblables, mais les formes longues manquent.

On est donc en présence de leptospires ressemblant morphologiquement à *Leptospira ictero-hemorragiæ*.

Inoculation au cobaye.

Le 2 septembre, deux cobayes (n° 34 et 35) sont inoculés par voie péritonéale à l'aide de 1 cm³ du culot de centrifugation des urines contenant d'assez nombreux spirochètes.

Le cobaye n° 35 est sacrifié le huitième jour, alors qu'il présentait depuis la veille une fièvre au-dessus de 40°. Il n'avait pas présenté d'ictère, il n'y avait eu aucune hémorragie. A l'autopsie, on trouve des suffusions hémorragiques au point d'inoculation, dans le tissu cellulaire sous-cutané de la paroi abdominale, dans les muscles ; le rein, la rate et le foie sont très congestionnés, mais il n'est pas possible de mettre en évidence des spirochètes dans les frottis de ces organes. La vessie contient une urine non hémorragine, non hémoglobinurique.

10 tubes contenant du sérum de lapin au 1/5 dans de l'eau physiologique sous huile de vaseline sont ensemencés avec le sang du

cœur. Ces tubes, contrôlés pendant 25 jours, sont restés stériles (étuve à 35°).

10 ensemencements dans le même milieu sont pratiqués avec des fragments de foie et sont presque tous très rapidement souillés. Deux seulement restent stériles et l'un d'eux montre le sixième jour la présence de spirochètes qui ne se développent pas par un deuxième passage, malgré les nombreux ensemencements pratiqués les jours suivants.

L'inoculation du broyage du foie, du rein, de la rate et du poumon du cobaye n° 35, pratiquée à deux cobayes n°s 36 et 37, reste négative, rien d'anormal n'ayant été relevé chez eux après plus d'un mois d'observation.

Le cobaye n° 34, après trois jours de fièvre, les 7, 8 et 9e jours après l'inoculation, a guéri, réalisant une courbe thermique comparable à celles présentées par les mêmes animaux inoculés avec le *Leptospire Kleber* isolé par Vaucel à Hanoï.

Considérations épidémiologiques.

Pour le premier malade, nous avons pu obtenir des renseignements suffisamment précis. Depuis un mois et demi, il habitait le Morne-Rouge à une trentaine de kilomètres au Nord de Fort-de-France. C'est donc très probablement dans cette localité qu'il a contracté le mal. Cependant, à l'intérieur de la maison où il habitait, il n'a pas été constaté la présence de rats. Par contre, à plusieurs reprises, ces rongeurs ont été aperçus nombreux dans le jardin où avait coutume de jouer le petit malade. Il est donc probable que la contamination a dû se faire par ces rats venant souiller par leurs excréments ou par leurs urines les endroits où jouait l'enfant.

Aucun membre de la famille, aucun autre voisin n'ont été atteints et cela peut s'expliquer par la fragilité du spirochète dans le milieu extérieur.

Nous avons pu obtenir peu de renseignements pour notre deuxième malade, mais, dans le quartier populeux de Fort-de-France où il habitait, les rats pullulent.

Il faut noter que, quelques jours avant l'entrée de ce malade à l'hôpital, un hospitalisé du même service avait présenté la même symptomatologie clinique. Mais — suivant une coutume du pays — la famille, le voyant très mal, s'était empressée de le transporter chez lui et il n'a pu être retrouvé.

Aussi bien, un Médecin local nous a-t-il signalé avoir soigné deux cas d'ictère infectieux dans le courant du mois d'août.

Considérations cliniques.

Les auteurs considèrent qu'on peut ramener à trois types cliniques les affections relevant des leptospires :

a) une forme grave avec ictère et hémorragie (maladie de Weil) ;

b une forme se rapprochant de la bilieuse hémoglobinurique ;

c) une forme légère, sans ictère ni hémorragie, ressemblant à la dengue.

Or, il est excessivement intéressant de souligner que, si les deux premières formes ont pu être identifiées chez nos deux malades par la découverte du spirochète, il a existé, simultanément à ces deux cas, à la Martinique, de très nombreux cas d'une affection denguiforme. Les malades qui en étaient atteints étaient surtout des métropolitains et présentaient les signes cliniques suivants : début brusque ; courbature générale très accentuée ; très violente céphalée ; température montant rapidement à 39-40° ; insomnie ; quelquefois nausées et vomissements ; éruption survenant 2 ou 3 jours après le début et se caractérisant par l'exanthème classique de la dengue diffus, s'étendant en particulier sur le dos et le thorax, se terminant souvent par une desquamation. La maladie dure de trois à sept jours ; la convalescence s'accompagne d'asthénie et de paresse intellectuelle.

Cette épidémie denguiforme était à son déclin lorsque notre attention a été attirée vers l'étiologie spirochétienne et c'est seulement sur deux malades que nous avons recherché, en vain, dans les urines et dans le sang, des leptospires.

Quoiqu'il en soit, il n'est pas impossible de penser qu'il s'agisse là d'une forme légère de leptospirose.

Des recherches ultérieures d'agglutination que nous nous proposons d'entreprendre viendront confirmer ou infirmer cette hypothèse.

Conclusions.

1. — La découverte de spirochètes, morphologiquement semblables à *Leptospira ictero-hemorragiæ*, d'une part dans les urines d'un malade présentant un syndrome bilieux hémoglobinurique, d'autre part dans les frottis de foie d'un malade décédé après avoir présenté un syndrome ictéro-hémorragique, permet d'affirmer l'existence, à la Martinique, d'affections relevant des leptospiroses.

2. — Simultanément à ces deux cas authentifiés, ont éclaté à la Martinique août-septembre 1938, un second cas ictéro-hémorragique, deux cas d'ictère infectieux et de nombreux cas d'une affection

denguiforme. Ces faits laissent supposer l'éclosion d'une bouffée épidémique de leptospirose.

3. — L'inoculation intra-péritonéale au cobaye des spirochètes contenus dans les urines du malade à syndrome bilieux hémoglobinurique produit chez cet animal une affection bénigne, non ictérigène, non hématurique ou hémoglobinurique, se caractérisant par une simple poussée thermique aux 7, 8 et 9e jours.

Institut d'Hygiène et de Microbiologie de la Martinique.

ENTAMŒBA DYSENTERIÆ ET ÉMÉTINE *IN VITRO*

Essais d'Emétine. Résistance provoquée.

Par H. BONNIN et R. ARETAS

Nous avons recherché si les amibes dysentériques pouvaient *in vitro* devenir résistantes à l'émétine et dans quelle mesure.

Souches utilisées : S (souche autochtone de laboratoire) ; M_{IV} (souche marocaine, due à l'obligeance de M. Deschiens).

Procédé de culture : sérum coagulé (milieu pour bacilles diphtériques, privé de son eau de condensation) + liquide albumineux (sérum de cheval I, Ringer VI) + amidon. Des échecs peuvent provenir d'un pH trop faible du sérum coagulé.

Addition du chlorhydrate d'émétine : Aux cultures est ajouté 1 cm³ de solutions de chlorhydrate d'émétine en solutions de plus en plus fortes, le taux définitif de la solution est établi en tenant compte des 2 cm³ de liquide de couverture, donc en estimant trois fois plus faible la solution de chlorhydrate d'émétine en contact avec les amibes.

Il va de soi que les résultats ne sont pas très mathématiquement exacts ; ils doivent de plus être variables avec le milieu dans lequel sont en présence les facteurs de prolifération (milieu) et de destruction (émétine et milieu lui-même) ; enfin, ils varient avec les souches d'amibes. Les résultats doivent donc être pris dans les conditions de l'expérience et avec leur relativité, pour leur tendance.

I. — Détermination de la résistance à l'émétine des souches d'*E. dysenteriæ* employées.

a) Les deux souches sont tuées en moins d'une heure dans une solution de chlorhydrate d'émétine égale ou inférieure à 1/15.000 (addition de 1 cm³ à 1/5.000).

b) Recherche de la dose de chlorhydrate d'émétine à laquelle les amibes résistent après 24 heures de contact.

Taux de la solution de Chl. d'émétine . . .	1/300	1/7.500	1/15.000	1/30.000	1/45.000	1/90.000	1/150.000	1/225.000
Souches . .	SM_{IV}	SM	SM	SM	SM	SM	SM	SM
Durée du contact : 1 h.	00	00	00	++	++	++	++	++
Durée du contact : 2 h.	00	00	0±	±±	±+	±+	++	++
Durée du contact : 4 h.	00	00	00	++	±+	++	++	++
Durée du contact : 24 h.	00	00	00	00	00	00	±+	++

± = amibes vivantes moins nombreuses, de taille réduite, émettant peu ou pas de pseudopodes.

Comme on pouvait le prévoir, la survie est fonction à la fois du taux de solution de l'émétine et du temps, à partir de la dose généralement tolérée (1/15.000). La sensibilité de la souche S se montre plus grande que celle de la souche M_{IV}.

II. — Essai pour rendre résistantes à l'émétine *in vitro* deux souches S et Maroc IV d'*E. dysenteriæ*.

A. *Accoutumance lente.* — Un cm^3 d'une solution déterminée de chlorhydrate d'émétine est ajouté à une culture florissante de 3 ou 4 jours.

Après 24 heures de contact, on vérifie la présence d'amibes vivantes. Dans l'affirmative, 1/10 de cm^3 (1) prélevé au centre de la surface de l'amidon est transporté dans deux milieux neufs; deux, pour éviter autant que possible les interruptions provoquées par des accidents de culture.

(1) Nous avons cherché à dénombrer les amibes dans les cultures, parce que leur nombre est variable avec chaque tube, avec l'âge de la culture et parce que la numération est utile pour donner le nombre d'amibes ensemencées. Deschiens a donné un procédé (*C. R. Soc. Biol.*, 1936, t. 121, p. 327). A vrai dire il n'y a guère de moyen exact. Agiter le tube et compter à la cellule de Nageotte serait le meilleur, si la quantité de liquide de couverture était constante, encore l'amidon gêne et puis la culture est perdue. Avant le réensemencement on peut avoir une idée de la quantité ensemencée en faisant un prélèvement au centre de la culture, au milieu du dièdre, là où a été fait l'ensemencement; 8 à 10 amibes par champ (oc. 11, obj. 7) correspondent à peu près à 15 à 18.000 amibes par 50 cm^3. Cette densité est à peu près constante au même lieu, dans des conditions normales de culture, dans des cultures de même âge, *pour une même souche* : dans ces conditions S donne 8 à 10 amibes par champ, M_{IV} en donne 5 à 6.

Trois jours après on traite par l'émétine le tube contenant le plus d'amibes, les plus vivaces et le moins de bactéries.

24 heures après, on vérifie la présence d'amibes vivantes, etc...

Chaque traitement est répété 3 fois au même taux d'émétine avant de passer à une solution plus forte.

Ainsi : partis le 23 janvier de 3 cultures neuves de la souche S, mises en contact avec du chlorhydrate d'émétine, respectivement à 1/1.800.000, 1/900.000 et 1/450.000 (cette dernière série tôt interrompue dans sa continuité), nous sommes arrivés le 3 avril, après 15 triples passages pour chaque lignée : à 1/1.800.000, 1/900.000, 1/450.000, 1/300.000, 1/225.000, 1/150.000, 1/90.000, 1/60.000, 1/45.000, 1/30.000, 1/15.000, 1/7.500, 1/3.000, 1/1.500, à une concentration de chlorhydrate d'émétine à 1/1.500.

Il fut impossible d'aller au delà ; à ce taux, bien que les amibes dans ce milieu soient vivantes et persistent, elles ne poussent jamais si on les réensemence sur milieu neuf.

Avec la souche M_{IV} on atteint de la même façon le taux limite 1/7.500.

B. — Accoutumance rapide

Partant d'une souche neuve, mise en présence d'une solution d'émétine à 1/450.000, les repiquages successifs ne sont traités qu'une fois par chaque concentration d'émétine.

On est arrivé avec la souche S, du 10 avril au 28 mai, après passage du taux de concentration 1/450.000, au même taux de 1/1.500, avec présence d'amibes vivantes ne poussant pas quand on les repique.

De même, pour la souche M_{IV}, le même taux de 1/7.500, par une accoutumance lente, a été le dernier toléré.

III. — Modification des amibes dans les cultures additionnées de chlorhydrate d'émétine.

A mesure que le taux de chlorhydrate d'émétine augmente, les cultures sont plus lentes, les amibes plus petites et moins mobiles.

a) *Evolution et durée de la culture.* — Les premières cultures (solutions faibles) ne modifient en rien les amibes et leurs cultures. En cours de route il faut prendre garde aux appauvrissements dus à la pullulation bactérienne : quelques gouttes de trypaflavine à 1/100.000 ou plutôt le passage des souches à la glacière à + 5° pendant 6 heures, tous les 2 jours, comme l'a indiqué Deschiens,

diminue l'exubérance bactérienne sans modifier apparemment les amibes autrement qu'en leur permettant de repartir.

Au taux de 1/90.000, la culture se fait très lentement, même sans excès de bactéries ; pas d'amibes le 3e ni le 4e jour. Pas d'images de division. Ce n'est qu'au bout de 6 à 7 jours que l'on trouve de petites amibes, rondes, émettant quelques fins pseudopodes ; il n'y en a pas plus de 3 à 4 par champ, en opérant les prélèvements de la façon uniforme ci-dessus. Au bout de 8 jours, le nombre et l'aspect des amibes est normal. C'est alors qu'elles sont traitées par la dose supérieure d'émétine.

Au delà de ce taux : 1/90.000 à 1/60.000, les cultures évoluent dans les mêmes temps qu'une culture sans émétine, mais les amibes sont plus petites, moins mobiles.

A partir de 1/15.000 la culture redevient lente et difficile.

A partir de 1/6.000 à 1/3.000, beaucoup de réensemencements échouent. Il y a donc un retard de division d'abord réparable, puis irréparable, enfin, toutes les fonctions vitales sont atteintes.

b) *Morphologie des amibes.* — Dès le taux de 1/225.000, si on examine après une heure de contact, on trouve les amibes arrondies, de taille normale (17 à 20 μ), mais elles n'émettent pas de pseudopodes, elles contiennent quelques inclusions d'amidon et peuvent, au 3e jour, donner des images de division.

A partir de 1/90.000, la taille de l'amibe est réduite à 15 ou 14 μ ; elle recommence à émettre quelques pseudopodes 24 heures après le contact. Trois jours après avoir été repiquée en milieu neuf, elle a repris sa taille et sa mobilité.

A partir de 1/15.000, l'amibe est globuleuse, contient une assez grande quantité d'amidon, mais n'émet que de très rares pseudopodes. Après repiquage, on obtient des amibes mobiles et vivaces, mais de taille inférieure à celle des amibes cultivées sans émétine (15 à 16 μ au plus).

De 1/6.000 à 1/3.000, les amibes ont l'aspect général des kystes : taille 8 à 10 μ, un ou deux grains petits d'amidon, immobilité complète, beaucoup d'insuccès dans les repiquages. Quand le réensemencement réussit, les amibes demeurent petites, mais un examen attentif montre qu'elles émettent des pseudopodes très fins en forme de petites vrilles arrondies très réfringentes, émises et rentrées très rapidement.

A 1/1.500 (souche S), les amibes sont encore vivantes, leur aspect est celui d'une vacuole réfringente sans noyau visible, les inclusions sont rares, les pseudopodes nuls ou minuscules, elles n'ont jamais repoussé après repiquage.

Remarque. — Des amibes accoutumées progressivement jusqu'à

un taux d'émétine un peu plus faible que celui toléré, peuvent être repiquées.

Des amibes neuves, exposées d'emblée à un taux un peu plus faible que celui toléré, ne peuvent être repiquées.

Peut-on parler d'une résistance acquise ?

1) Quel que soit le taux d'émétine auquel elles aient été exposées, sauf pour les taux les plus élevés (1/6.000 à 1/3.000) dont les cultures ne se réensemencent que peu ou point, les amibes reprennent, après quelques passages sur milieux purs, leurs caractères normaux.

2) Des amibes (souche L) ayant atteint et résisté à une solution d'émétine de 1/3.000 ont été passées dix fois sur milieux neufs ; après ces dix passages, elles supportent d'emblée le contact avec une solution d'émétine à 1/60.000 alors que 1/90.000 tuerait la souche, mais 1/3.000 les détruit.

On peut donc dire qu'il y a une accoutumance qui s'établit par le contact des amibes avec des solutions progressivement élevées, et qu'il reste bien quelque chose de cette accoutumance, puisqu'après dix passages, restauration de l'évolution des cultures et des aspects de l'amibe, la « résistance » des amibes est un peu plus grande que celle d'amibes neuves.

Des essais d'inoculations au chaton d'abord entrepris ont été abandonnés devant l'irrégularité des résultats obtenus déjà dans l'épreuve des souches S et M_{IV} *pures*.

Conclusions

La résistance à l'action de l'émétine *in vitro* est variable avec les souches d'amibes dysentériques.

On l'augmente aisément en accoutumant les amibes à des solutions croissantes de chlorhydrate d'émétine.

Cette accoutumance ne va pas sans modifications importantes de la morphologie et de la vitalité des amibes.

Ces modifications de morphologie et de vitalité des amibes disparaissent par passages sur milieux sans émétine, du moins quand le taux d'émétine n'a pas été trop élevé.

Il semble qu'il demeure chez de telles amibes une fragilité moindre, une « résistance » plus grande à l'émétine, mais très légères.

Discussion.

R. Deschiens. — Les observations de MM. Bonnin et Aretas sur le comportement des cultures d'amibes dysentériques vis-à-vis de

l'émétine confirment les travaux de G. Dobell et de ses collaborateurs.

La communication de MM. Bonnin et Aretas montre, en outre, que la résistance ou la sensibilité des amibes dysentériques à l'émétine varie suivant la souche d'amibes utilisée. Il est possible que l'origine et l'âge de la souche, l'âge de la culture et la sorte d'émétine utilisée interviennent dans ce comportement.

NOTE SUR UNE TECHNIQUE NOUVELLE DE MÉLANOFLOCULATION EN ÉCHELLE

Par G. SICAULT et A. MESSERLIN

En l'absence d'un photomètre, que tous les laboratoires ne possèdent pas, ni la technique de Henry, ni la technique de Villain, ni celle de Trensz, ne permettent de mesurer l'intensité de la floculation. Il en est de même de la réaction en eau distillée de Chorine, avec ou sans indicateur, qui précipite les euglobulines du sérum, permet une lecture photométrique, mais ne traduit pas une floculation vraie, comme l'a montré Trensz.

Les résultats que l'on peut interpréter à la lecture directe de la réaction sont traduits, dans les techniques de Henry et de Villain, par : réaction fortement positive +++, moyennement positive ++, faiblement positive +, douteuse ou négative. Or, il est souvent difficile d'interpréter un résultat positif comme faiblement, moyennement ou fortement positif, et même, cette interprétation faite, il n'est possible d'obtenir que des résultats grossièrement approximatifs.

Nous avons pensé qu'il serait possible de préciser la réaction en créant des échelles de dilution, soit pour le réactif, soit pour le sérum à examiner.

C'est ainsi que nous avons essayé la réaction de Villain en employant, toutes choses égales d'ailleurs du côté sérique, des dilutions de mélanine allant de 1/3 jusqu'à 1/200 et nous avons obtenu des floculations visibles nettement à la loupe au taux de 1/100.

Mais si la dilution réactif est capable de prouver une très grande instabilité sérique, une aptitude des euglobulines à se combiner à des portions même infimes de mélanine soluble, elle ne permet guère de mesurer la quantité d'euglobuline sérique. Seules les dilutions successives de sérum permettent d'apprécier le point limite à partir duquel le phénomène n'est plus perceptible. C'est dans ce

sens surtout qu'ont porté nos recherches, et nous avons essayé de voir jusqu'à quelle dilution il était possible de pousser la réaction.

Dans la technique de Villain, on emploie la dilution sérique au 1/10. Nous avons effectué la réaction avec les échelles suivantes : 1/3, 1/10, 1/20, 1/50, 1/100, 1/200, 1/400. On pourrait reprocher, *a priori*, à des dilutions sériques aussi grandes, de favoriser le déséquilibre protéique et de permettre une surfloculation, si nous n'opérions en solution saline à 9/1.000 Nh4Cl, solution qui, d'après Villain et Trensz, est la moins favorable à la surfloculence.

Nous gardons, dans le tube témoin des dilutions sériques, la solution de Nh4Cl à 4,5 1.000 au pH 6 à 6,2. Dans ces conditions, malgré l'existence d'une floculation nette dans les tubes de réaction, parfois jusqu'à la dilution de 1/400, nous n'avons jamais observé de phénomène de surfloculence dans le tube témoin de dilution sérum.

On arrive ainsi à obtenir des résultats qui se traduisent, non plus par des adjectifs forcément imprécis, mais par des chiffres, et qui, dès lors, permettent la traduction graphique des phénomènes sérologiques, ceci en l'absence de tout appareillage photométrique.

Cette technique pourra peut-être être utilisée dans les cas suivants :

— Etudes expérimentales où il est nécessaire de traduire les élévations des euglobulines sériques.

— Thérapeutique du paludisme où on pourra déceler, sous l'influence du traitement, les modifications apportées à la mélanofloculation, et tracer ainsi un graphique sérologique.

La réaction. — Le matériel nécessaire est celui indiqué par Villain :

— Solution Nh4Cl à 4,5/1.000 au pH 7, pour dilution antigène.

— Solution Nh4Cl à 9/1.000 au pH 7, pour dilution sérique (réaction sérum, antigène).

— Solution Nh4Cl à 4,5/1.000 au pH 6, pour dilution sérique témoin.

— Tubes à hémolyse, pipettes, etc., ou mieux tubes de 7 mm. tels ceux que nous employons pour la microréaction dont la technique a été donnée ici en juillet 1937.

On procède comme dans la technique habituelle, avec cette différence que, pour chaque malade, sept dilutions sériques seront faites, comportant chacune un témoin dilution sérum. Pour chaque série de réactions, un témoin dilution antigène sera également effectué.

Nous disposons les tubes sur trois rangées. De cette manière, dans la première rangée comportant sept tubes, nous ferons les dilutions sériques suivantes : sérum pur, 1/3, 1/10, 1/20, 1/50, 1/100, 1/200, 1/400.

Dans chacun des tubes réactions de la deuxième rangée, on mettra neuf gouttes de dilution antigène à 1/5 (mélanine soluble ; 1 cm³ pour solution de Nh4Cl 4 cm³). On ajoutera ensuite, dans les tubes 1, 2, 3, deux gouttes des dilutions des tubes correspondants 1, 2, 3, de la 1re rangée, etc...

Dans la troisième rangée de tubes seront les témoins de la dilution du sérum (même procédé que pour la rangée n° 1 en remplaçant la solution Nh4Cl à 9/1.000 par une solution à 4,5/1.000 pH 6).

Enfin, un seul tube dilution antigène servira pour l'ensemble des réactions faites.

Dès lors, la lecture sera très facile : un épais culot brun, dans les cas de réaction positive se manifestera au bout de trois heures dans les tubes réactions, pour des dilutions sériques au 1/3 et au 1/10. Ce culot deviendra faible mais la floculation sera observée dans les dilutions successives, à des taux qui varieront selon les cas. Ne seront considérées comme positives que les réactions ne s'accompagnant pas de phénomènes de floculation dans les tubes témoins dilution sérique.

Technique de la mélanofloculation en échelle

Préparation.

Première série de tubes (dilution sérum).
Mettre dans un premier temps :
— 1er tube : 2 gouttes Nh4Cl, 9/1.000, pH 7,0.
— 2e » : 9 » »
— 3e » : 2 » »
— 4e » : 4 » »
— 5e » : 9 » »
— 6e » : 9 » »
— 7e » : 3 » »

Deuxième série de tubes (Réaction).
Mélanine artificielle diluée (10 gouttes) dans les tubes de 1 à 7.

Troisième série de tubes (Témoin dilution sérum).
Du 1er au 7e tube, mêmes quantités de Nh4Cl en employant le taux de 4,5/1.000 au pH 6,0 à 6,2.

Dilution sérum.

Mettre dans les tubes de la première rangée :
— 1er tube : 1 goutte sérum.
— 2e » : 1 » »
— 3e » : 2 » dilution du tube 2.
— 4e » : 1 » » ».
— 5e » : 1 » » ».
— 6e » : 1 » » 3.
— 7e » : 3 » » 6.

Pour les tubes de la 3e rangée, procéder exactement comme pour les tubes de la 1re rangée.

Réaction.

Prendre ensuite 2 gouttes de chaque dilution sérum de la 1re rangée et les mettre dans chacun des tubes réactions correspondant de la 2e rangée, de telle manière que :

— dans le tube 1 de la 2e rangée se trouvent 2 gouttes dilution du tube 1 de la 1re rangée.

— dans le tube 5 de la 2e rangée se trouvent 2 gouttes dilution du tube 5 de la 1re rangée.

Agiter chacun des tubes réaction.

Lecture.

On lira les résultats 3 heures après la mise en contact :

— tube 1 : dilution au 1/3.
— » 2 : » 1/10.
— » 3 : » 1/20.
— » 4 : » 1/50.
— » 5 : » 1/100.
— » 6 : » 1/200.
— » 7 : » 1/400.

Service antipaludique du Maroc.

Discussion.

M. Chorine. — Il existe déjà de multiples modifications de la réaction de Henry et le nombre ne cesse d'en croître chaque année. Toutes ces variantes découlent du fait que la réaction est déclanchée par l'eau distillée. La floculation peu ou pas apparente est rendue plus visible, et parfois légèrement modifiée, par addition de différentes substances qui sont comparables à des indicateurs. La nature et les modes de préparation de ces indicateurs peuvent varier à l'infini, d'où les nombreuses techniques de la réaction.

Celle que proposent MM. Sicault et Messerlin pour évaluer l'intensité de la réaction de Henry ne manque pas d'intérêt. Cependant, il nous paraît utile de formuler quelques précisions à ce sujet. A propos d'une autre question touchant à la réaction de Henry nous avons eu, comme les auteurs précités, l'occasion d'employer des doses variables de sérum. Il ressort de ces expériences que tous les sérums normaux et pathologiques, sans exception, floculent avec « la mélanine colloïdale » de Villain et Dupoux et celle de Trensz quand ils sont utilisés à dose convenable pour chacun. La quantité est plus grande pour les sérums instables qui floculent déjà à des dilutions de 1 pour 2 ou 1 pour 3 alors que les sérums normaux ne donnent une réponse positive qu'à des dilutions de 1 pour 20 ou même 1 pour 40 ; il existe évidemment tous les stades intermédiaires entre ces deux extrêmes. On peut en conclure

que, devant la réaction de Henry, les sérums ne diffèrent qu'en raison de la quantité qui est capable de provoquer la floculation de la mélanine. Ce qui me paraît intéressant dans la technique de MM. Sicault et Messerlin, c'est la détermination de la limite supérieure de la réaction, autrement dit de la quantité maxima du sérum qui donne encore une floculation parce que cette épreuve indique le degré d'instabilité du sérum. Au contraire, la dose minima capable de produire la floculation de la mélanine a une signification moins précise. Dans la note que nous allons présenter nous donnerons brièvement les raisons de ces observations.

LA RÉACTION DE HENRY N'EST DUE QU'A DES MODIFICATIONS QUANTITATIVES DANS LE SÉRUM

Par V. CHORINE

Nous avons vu que la précipitation de la mélanine dans la réaction de Henry est déclanchée par l'eau distillée. En utilisant la mélanine en grains, l'identité des deux réactions — la floculation dans l'eau distillée pure ou en présence de la mélanine — a été facile à démontrer. L'emploi des indicateurs colloïdaux, si répandu à présent, obscurcit nos idées sur la nature de la mélanofloculation en raison des réactions secondaires dues à l'état physique de l'indicateur. Cependant il est impossible de reconnaître à la mélanine solubilisée, pas plus qu'à la mélanine en grains, la propriété de floculer spécifiquement en présence des sérums paludéens. Les expériences suivantes sont en désaccord avec l'opinion que la réaction repose sur les variations qualitatives du sérum au cours du paludisme. Nous admettons certainement l'existence de ces modifications qualitatives, seulement elles n'entrent pas en jeu dans la réaction car tous les sérums normaux ou pathologiques floculent en présence de la mélanine dans des conditions déterminées. Nous avons vu ailleurs quelle relation existe entre les protéides sériques et la stabilité du sérum dans l'eau distillée.

Influence de la quantité de sérum sur la floculation. — Dans ces expériences nous avons utilisé la solution de « mélanine colloïdale », soit celle de Trensz, soit celle de Villain et Dupoux, soit enfin la mélanine soluble de Henry préparée à partir de protéides sériques, avec des résultats sensiblement identiques. Comme concentration de ces substances nous avons utilisé celle qu'on emploie en clinique, et comme solvant de la mélanine le chlorure d'ammonium à 3 o/oo.

On prépare deux séries de 6 tubes à hémolyse pour chaque sérum, 6 contenant 1 cm³ de la dilution de mélanine, 6 autres 1 cm³ de chlorure d'ammonium à 3 o/oo. Dans chacun de ces tubes on introduit des quantités décroissantes de sérum : dans le tube n° 1, o cm³ 5 ; dans le tube n° 2, o cm³ 4, etc. jusqu'à o cm³ 05. Voici les résultats obtenus avec un échantillon de la mélanine de Trensz pour les divers sérums.

Quantité de sérum	Sérum n° 1	Sérum n° 2	Sérum n° 3	Sérum n° 4	Sérum n° 5	Sérum n° 6	Sérum n° 7
	—	—	—	—	—	—	—
o cm³ 5 .	54	52	46	15	15	12	0
o cm³ 4 .	68	67	58	23	18	15	0
o cm³ 3 .	79	94	78	36	20	20	0
o cm³ 2 .	100	138	122	68	32	20	6
o cm³ 1 .	121	138	165	140	102	75	30
o cm³ 05 .	148	175	189	165	176	133	120

Les sérums nos 1, 2 et 3 sont des sérums paludéens qui répondent positivement à la réaction de Henry. Les sérums nos 4 et 5 sont douteux, le sérum n° 6 est un sérum humain normal. Le sérum n° 7 est un sérum de lapin.

Les chiffres indiquent le degré photométrique de la réaction calculé d'après la technique de Trensz.

En présence de mélanine on constate que les sérums paludéens floculent déjà à la dose de o cm³ 5 ou o cm³ 4 tandis que les sérums normaux ne commencent à floculer que lorsque la dose de sérum descend à un taux beaucoup plus faible, o cm³ 1 ou même moins. Les sérums douteux donnent des résultats intermédiaires. Rappelons encore que les sérums paludéens floculent dans l'eau distillée quand ils sont dilués à 1 p. 5 ou à 1 p. 10 ; les sérums normaux plus stables ne floculent qu'étant beaucoup plus dilués : par exemple à 1 p. 20 ou parfois même à 1 p. 50. Le parallélisme des deux phénomènes est complet.

Dans ces expériences on amène les euglobulines à un état instable par dilution du sérum dans des solutions hypotoniques de chlorure d'ammonium. Comme nous l'avons vu ailleurs cette instabilité commence à se manifester d'autant plus rapidement que le rapport protéides insolubles/protéides totaux dans le sérum est plus grand. La floculation est déclanchée par addition de mélanine colloïdale.

Action de la concentration en ions d'hydrogène. — Un autre procédé très simple pour amener les euglobulines à l'état d'instabilité consiste à abaisser le pH du sérum au voisinage du point isoélectrique des globulines. Quand on acidifie n'importe quel sérum (1) par l'acide chlorhydrique, il floculе avec la mélanine

(1) Il est préférable d'employer des sérums frais de 24 ou 48 heures, qui ne se troublent pas par addition d'acide à ces dilutions.

dans une zone déterminée. Si l'on ajoute plus d'acide, la floculation cesse. Voici les résultats que nous avons obtenus par la méthode de Trensz pour les sérums humains et ceux de divers animaux, acidifiés avec HCl N/2.

	Sérums de					
	homme	homme	cheval	lapin	canard	homme
Sérum seul . . .	44	102	14	1	97	34
Sérum + 0,05 de HCl par cm³ . .	17	180	116	30	130	230
Sérum + 0,10 de HCl par cm³ . .	292	290	221	148	274	296
Sérum + 0,15 de HCl par cm³ . .	6	7	3	0	0	2

Le pH du mélange de 0 cm³, 25 de sérum et de 1 cm³ de chlorure d'ammonium à 3 o/oo, est de 7,46. Quand le sérum est additionné de 0 cm³, 05 d'HCl N/2 par centimètre cube, le pH de ce mélange avec le chlorure d'ammonium, comme précédemment exécuté, passe à 6,51. Avec 0 cm³ 10 d'acide chlorhydrique N/2, on a pH : 5,45. Avec 0,15 d'HCl N/2, on a pH = 4,25.

La cessation de la floculation à des pH plus bas que 5.0 s'explique par le fait qu'une fois le point isoélectrique des euglobulines dépassé, la charge électrique de celles-ci change de signe et l'attraction de la mélanine par les euglobulines cesse. A des pH encore plus bas, la mélanine précipite toute seule.

Nous avons soumis à ces deux épreuves plusieurs dizaines de sérums tant de l'homme que de divers animaux : cheval, lapin, cobaye, poule, canard, et les résultats obtenus se sont montrés toujours identiques. Ce qui importe, c'est le degré de la dilution ou la concentration en ions hydrogène du sérum ; les valeurs trouvées varient d'ailleurs d'un sérum à l'autre.

Conclusion

Les euglobulines paludéennes ne possèdent pas une affinité spécifique pour la mélanine ; tous les sérums, humains ou animaux couramment employés au laboratoire, floculent en présence de mélanine. Ce qui varie d'un sérum à l'autre, ce sont les moyens employés pour amener les euglobulines de ceux-ci à l'état instable.

SYNDROME DOULOUREUX ABDOMINAL PALUSTRE

Par CARROT et G. FABIANI

Les syndromes douloureux abdominaux d'origine palustre sont assez fréquents dans les pays d'endémie malarique. Ils posent toujours cependant des problèmes diagnostiques difficiles. Leur pathogénie aussi est encore bien incertaine, et la discussion du substratum anatomique de ces douleurs et des mécanismes qui les provoquent n'est pas close. C'est ce qui nous a engagés à rapporter une observation où la comparaison des phénomènes douloureux et des lésions découvertes à l'autopsie permet des déductions intéressantes.

Observation. — Indigène algérien, âgé de 21 ans, entre à l'hôpital militaire Maillot (Alger) le 3 septembre 1936. Il est évacué du Camp de Boghar, parce qu'il présente une température élevée et des douleurs abdominales.

Les *antécédents* sont intéressants. C'est un ancien paludéen qui a présenté des accès fébriles depuis longtemps. Et surtout il a été hospitalisé trois mois plus tôt dans le service de chirurgie du même hôpital pour « appendicite ». Il avait alors des douleurs abdominales, des vomissements, de la diarrhée et une température à 39°1. L'examen avait montré une contracture nette de la région appendiculaire. Mais, à l'intervention, l'appendice apparut sensiblement normal.

L'épisode qui provoque l'entrée à l'hôpital a débuté le 31 août par l'apparition de douleurs abdominales, de diarrhée, de vomissements et de fièvre.

L'*examen* montre un malade présentant une température à 39°5 et se plaignant de douleurs diffuses dans l'abdomen ; l'état général est peu atteint. La palpation du ventre précise le siège maximum de la douleur dans la région épigastrique et sous-hépatique, révèle une défense légère de la paroi dans cette zone, et fait sentir une grosse rate débordant le rebord costal de deux travers de doigts. La diarrhée est abondante.

L'hémoculture est négative. Le frottis de sang montre la présence de schizontes jeunes de *Plasmodium præcox* ; on ne voit pas de corps en croissant.

Le lendemain on commence un *traitement* par la quinacrine : 3 comprimés de 0 g. 10. La température descend, les signes fonctionnels s'améliorent.

Mais le 8 septembre, la température remonte, l'état général s'altère nettement, la tension artérielle est basse (8-5), le malade a des vomissements bilieux et un ictère franc apparaît. Le ventre est très douloureux et on sent une contracture très marquée au niveau de la région épigastrique. La diarrhée persiste. Les urines sont peu abondantes, foncées, renferment de l'albumine, des pigments et des sels biliaires, mais ne contiennent pas de sang. L'azotémie qui est, le matin, à 0 g. 70, passe

dans la soirée à 0,95. Le dosage du chlore sanguin montre : Cl. globulaire : 3 g. 51 ; Cl. plasmatique : 4,52. L'examen du sang montre un parasitisme intense des globules.

On cesse immédiatement la quinacrine et on institue un traitement par la quinine (1 g. 20 intramusculaire et 0 g. 40 intraveineuse). On injecte aussi des tonicardiaques : ouabaïne, caféine, huile camphrée. Malgré ce traitement, les signes s'aggravent et le malade meurt le 9 septembre.

Autopsie. — 1° L'autopsie montra des lésions banales du paludisme :

— le foie gros, d'aspect bronzé à la coupe ; la vésicule biliaire apparaissait normale ;

— la rate grosse, pesant 900 g., molle, diffluente.

2° Mais surtout elle révéla la présence de petites hémorragies sous-péritonéales. Il s'agissait de petites taches hémorragiques apparaissant sous la séreuse soit isolées, soit rapprochées et groupées, formant ainsi des placards ecchymotiques grossièrement circulaires, de plusieurs centimètres de diamètre.

Leur topographie était particulièrement intéressante : ces hémorragies se trouvaient presque exclusivement dans la partie supérieure de l'abdomen : il n'y avait que quelques rares taches au-dessous du mésentère commun ; la plupart des hémorragies se trouvaient soit dans l'étage sus-mésocôlique de l'abdomen (principalement dans l'arrière-cavité des épiploons), soit immédiatement au-dessous du mésocôlon, tout près de la racine du mésentère et du trajet de l'artère grande mésentérique.

3° L'examen de l'abdomen montrait encore la présence de ganglions mésentériques légèrement augmentés de volume.

4° Enfin, constatation négative qui a son importance : il n'y avait pas de périviscérite. A noter seulement une adhérence de l'épiploon à la paroi près du cæcum (cicatrice d'appendicectomie) et une adhérence de la rate au péritoine pariétal postérieur. Mais pas de déformations, ni d'adhérences au niveau de l'estomac, du duodénum, du hile hépatique, de la région cœliaque.

Une telle observation suggère plusieurs commentaires :

1° Ce malade est mort avec un *syndrome d'ictère grave* : ictère, albuminurie, azotémie augmentée ; les taches hémorragiques peuvent être rattachées à ce syndrome, ayant la valeur de signes hémorragiques frustes.

Dans ce cas, l'azotémie doit relever d'un mécanisme complexe, car, en plus des causes qui la déterminent dans un ictère grave, on peut invoquer l'infection palustre : il est de règle, en effet, qu'au cours des accès pernicieux, le taux de l'urée sanguine s'élève considérablement.

2° Nous n'insisterons pas ici sur l'effet de la quinacrine, ni sur l'apparition en cours de traitement d'un véritable accès pernicieux avec parasitisme intense des hématies, ni sur la discussion, bien aléatoire, du mécanisme et des causes de l'ictère.

3° C'est le *syndrome douloureux abdominal* qui mérite de retenir davantage l'attention. D'abord, c'est en raison de son importance

clinique qui a obligé à discuter une intervention chirurgicale; il est même légitime de se demander si la première crise douloureuse pour laquelle on a pratiqué une appendicectomie ne représentait pas déjà une manifestation palustre, puisque l'examen de l'appendice n'a pas montré de lésions inflammatoires.

Mais le fait le plus intéressant, c'est que les douleurs comme les hémorragies n'existaient que dans la moitié supérieure de l'abdomen; il n'y avait pas de contractures, ni de douleurs au-dessous de l'ombilic, il n'y avait pas non plus d'hémorragies sous-péritonéales. Il n'est donc pas excessif de rattacher le syndrome abdominal aux ruptures vasculaires, et un fait bien connu — l'existence d'un syndrome péritonéal au cours du purpura abdominal — en est une confirmation.

Cette constatation fait admettre qu'*un syndrome douloureux abdominal palustre peut être provoqué par la présence d'hémorragies sous la séreuse péritonéale*. Ce mécanisme n'est probablement pas le seul, mais il peut être assez souvent réalisé, même en dehors des cas de purpura palustre, car des hémorragies de ce genre s'observent fréquemment au cours des accès pernicieux.

Pour expliquer la cause de ces hémorragies, et surtout leur topographie et leur groupement, il est séduisant d'invoquer une atteinte du système neuro-végétatif abdominal. L'intumescence légère des ganglions lymphatiques du mésentère vient à l'appui de cette hypothèse. On sait, en effet, que M. Reilly et ses élèves ont démontré, par l'excitation du nerf splanchnique, le rôle du sympathique abdominal dans la réalisation des adénopathies mésentériques, des congestions vasculaires et des raptus hémorragiques de l'intestin. Ce serait là une confirmation des idées de H. Costantini et Couniot sur le rôle de l'atteinte du sympathique dans la production de ces syndromes abdominaux palustres. Cette théorie neuro-végétative permettrait aussi de rapprocher plusieurs explications pathogéniques (nerveuse, vasculaire, réticulo-endothéliale) et, leur trouvant un lien commun, montrerait qu'elles sont moins contradictoires qu'elles ne le paraissent.

Notre observation ne permet pas à elle seule de résoudre des problèmes aussi complexes mais, apportant un fait précis, elle suggère des hypothèses de travail qui peuvent être fécondes.

MICROBES AUXILIAIRES DE L'IMMUNITÉ

Par A. GAUDUCHEAU

Les vaccins associés que l'on emploie d'une manière courante aujourd'hui n'ont pas seulement la propriété d'immuniser contre plusieurs maladies à la fois, ils peuvent aussi se renforcer mutuellement. Ce dernier phénomène a été constaté dans une expérience faite autrefois en Indochine et dont je vais rappeler l'essentiel (1).

Cette expérience m'avait été suggérée par des études sur la fonction bactériolytique des amibes. J'avais remarqué que la phagocytose amibienne est excitée par certaines bactéries telles que le colibacille et que, sous l'influence de cette excitation, le protozoaire dissout le staphylocoque, espèce qui n'est pas attaquée par l'amibe lorsque le bacille du côlon est absent, et je me demandais si un phénomène analogue ne se produirait pas aussi chez les animaux supérieurs, si la phagocytose leucocytaire et plus généralement les défenses naturelles de l'organisme contre une espèce bactérienne pathogène donnée ne pourraient pas être pareillement stimulées par une autre espèce différente. Pour cela, je recherchai, dans un premier essai, si l'addition d'une culture stérilisée du vibrion du choléra au bacille typhique était capable d'augmenter la valeur immunisante de ce dernier microbe contre l'infection typhoïde. Je vaccinai des lapins, les uns avec du bacille typhique seul, les autres avec ce même typhique additionné de choléra, puis je mesurai comparativement le degré de l'immunité obtenue par ces deux méthodes.

Le vibrion était d'origine locale; je l'avais isolé de l'homme et m'en servais pour fabriquer le vaccin anticholérique destiné à la population. Ses cultures, stérilisées à + 56° et inoculées par voie sous-cutanée, étaient complètement inoffensives pour le lapin.

Le bacille typhique était également d'origine tonkinoise. Ses cultures sur bouillon, récentes et vivantes, inoculées sous la peau du lapin à la dose de 2 cm³ provoquaient chez cet animal une diminution du poids du corps durant une quinzaine de jours. Je choisis ce symptôme comme moyen d'épreuve pour noter avec précision les effets d'immunité que je me proposais de mettre en évidence. La petite maladie provoquée chez le lapin par notre souche typhique était mesurée, chiffrée par la variation du poids corporel et représentée par une courbe. Cette méthode est excellente pour éva-

(1) Doubles vaccinations. *Bull. Soc. médico-chirurg. Indochine*, septième année, nº 8, octobre 1916, p. 306.

luer l'intensité de certains processus pathologiques, agissant sur la nutrition; elle permet d'apercevoir des maladies qui, autrement, resteraient inapparentes (1). Pour l'interprétation de ces courbes, j'ai admis que l'abaissement du poids, reflet de l'état général des animaux, est proportionnel à la gravité de la maladie.

Les lapins dont je me suis servi étaient exactement comparables, de même race et de même âge, élevés ensemble au laboratoire et nourris et logés dans les mêmes conditions. C'étaient de jeunes bêtes pesant environ 2 kg., encore en voie de croissance et gagnant environ 200 g. par mois, à l'état de santé.

Dans une première série, trois lapins témoins (nos 36, 37 et 38, premier groupe) furent traités le 12 juillet par une injection sous-cutanée d'une culture de bacille typhique seul, tué par chauffage à + 56°. Le 26 juillet, soit 14 jours plus tard, ils furent inoculés sous la peau par 2 cm³ d'une culture sur bouillon de bacille typhique vivant. La variation du poids du corps de ces animaux depuis le 25 juillet, veille de l'inoculation d'essai jusqu'au 13 août, date de la fin de la maladie, fit ressortir une *diminution* globale de 255 g. soit 85 g. par animal.

Trois autres lapins de la même série (nos 45, 46 et 47, quatrième groupe) furent traités aussi le 12 juillet par une injection sous-cutanée d'une culture tuée de ce bacille typhique additionnée d'une culture également tuée de vibrion du choléra, ces deux cultures sur bouillon étant inoculées au même point de la peau et simultanément, puisqu'elles étaient mélangées ensemble. Le 26 juillet, ces lapins furent essayés comme leurs trois témoins ci-dessus, par inoculation de bacille typhique vivant. La variation du poids du corps de ces animaux, mesurée comme chez les témoins, montra que, pendant la durée de leur maladie, leur poids global s'était élevé de 200 g., accusant ainsi une *augmentation* de 66 g. par animal.

D'après cette expérience, l'addition du vibrion du choléra au vaccin antityphique a donc renforcé l'immunité.

Dans une deuxième série, deux lapins témoins (nos 48 et 49, cinquième groupe) furent traités le 15 juillet par une injection sous-cutanée de 1/2 cm³ de culture sur bouillon de bacille typhique vivant. Le 26 juillet, soit 11 jours plus tard, ils furent inoculés par la même voie, au moyen de 2 cm³ de ce même bacille vivant. Leur courbe accusa successivement une chute et un relèvement du poids donnant en définitive une augmentation globale de 130 g., soit *65 g. par animal.*

Dans cette même deuxième série, deux autres lapins (nos 54 et 55, huitième groupe) furent traités le 15 juillet par une injection de 1,2 cm³ de typhique vivant comme les deux témoins ci-dessus; puis le lendemain, ils reçurent une injection de bacille cholérique tué. Le 26 juillet, ils furent éprouvés comme leurs témoins par 2 cm³ de typhique vivant. Leur courbe fit ressortir une augmentation globale de 480 g., soit *240 g. par animal.*

(1) Rappelons que ce fut aussi par l'observation attentive de la nutrition, en constatant la perte complète de l'appétit qui suit l'inoculation de la dengue à *Macacus rhesus* que la transmission de cette maladie de l'homme au singe a pu être affirmée. *Bull. Soc. méd.-chirurg. Indochine*, t. VI, no 4, avril 1915, p. 146.

Là encore, l'intervention du bacille cholérique, 24 heures après la vaccination par typhique vivant, a manifestement favorisé la défense de l'organisme contre ce bacille d'Eberth.

Les résultats ne sont plus les mêmes lorsqu'on change l'ordre des inoculations (groupes 2, 3, 6 et 7). Il ne suffit donc pas, pour améliorer les effets des vaccinations, d'associer ensemble des antigènes n'importe comment. Il faut encore, dans chaque cas, déterminer les doses et la nature, vivante ou morte, des vaccins et rechercher s'il vaut mieux que les opérations soient simultanées ou successives et préciser l'ordre et l'intervalle de celles-ci : mise au point qui exigera sans doute beaucoup de recherches.

*
* *

Le mémoire que je viens de résumer relatait la dernière expérience que je fis au Tonkin, dans ces laboratoires que j'avais fondés et qui sont devenus aujourd'hui l'Institut Pasteur de Hanoï. Ces travaux furent interrompus par la guerre et repris seulement en 1932, non plus sur l'infection typhoïde et le vibrion du choléra, mais sur la tuberculose et le colibacille. Ils confirmèrent mes premières conclusions, ainsi que je l'ai précédemment indiqué ici (1). Ils montrèrent notamment que le bacille du côlon, injecté au lapin et au cobaye en même temps que le bacille de Koch, augmente, dans une certaine mesure, la résistance de l'organisme et que l'immunité relative conférée aux animaux par cette double vaccination est un peu plus solide que celle obtenue par l'injection du seul bacille tuberculeux.

Une autre expérience actuellement en cours nous dira peut-être si cette action du colibacille est due à une simple irritation du tégument par le processus inflammatoire local au point de l'injection. Sur la peau de cobayes injectés par des bacilles de Koch stérilisés, j'ai appliqué des pointes de feu et sinapismes, à l'endroit de l'injection, de manière à réaliser l'association du spécifique avec la révulsion, pour essayer d'augmenter par cette inflammation artificielle et passagère l'effet immunisant de l'antigène.

*
* *

En conclusion d'un travail récent où il avait montré que le streptocoque exerce, dans certaines conditions, une action antagoniste contre la bactéridie charbonneuse, en même temps que se développe l'immunité contre le charbon, A. Besredka a émis l'opi-

(1) *Bull. Soc. Path. exot.*, t. XXVIII, nº 6, 1935, p. 420 et t. XXIX, nº 10, 1936, p. 1069. *Recherches sur une amibe, suivies de quelques observations sur la phagocytose et l'immunité.* Vigot, éditeurs, Paris, 1937.

nion que ce phénomène n'est probablement pas dû uniquement à l'action inhibitrice directe des streptocoques sur les bactéridies. Il est probable, dit-il, qu'il s'y ajoute la réaction inflammatoire que provoquent les streptocoques et que, entre ces deux microbes pathogènes, bactéridie et streptocoque « il s'établit une sorte d'interférence, à la faveur de laquelle les animaux échappent à l'infection et, de plus, acquièrent à l'égard du charbon une immunité active très solide » (1).

Les faits notés par A. Besredka, le phénomène constaté au cours de l'immunisation anti-TAB et antidiphtérique que G. Ramon a si bien étudié et si heureusement nommé synergie des antigènes (2), l'antagonisme de certaines bactéries *in vivo* et les résultats des expériences que je viens de rapporter relèvent, à mon avis, du même mécanisme : *Certaines bactéries (ou leurs extraits) ont la propriété d'exciter les défenses naturelles de l'organisme non seulement contre ces bactéries elles-mêmes, mais aussi contre d'autres espèces microbiennes différentes. Il est donc logique de rechercher un renforcement de l'immunité par l'association de ces bactéries auxiliaires avec les antigènes spécifiques.*

(1) *C. R. Acad. Sciences*, t. CCVII, p. 382, séance du 8 août 1938.

(2) Les vaccinations associées. *Annales de Médecine*, t. XLII, n° 3, octobre 1937, p. 390.

MÉMOIRES

LE TYPHUS ENDÉMIQUE BÉNIN D'ORIGINE MURINE EN GRÈCE

Par M. PETZETAKIS

La connaissance du typhus endémique bénin en Grèce est due aux belles recherches expérimentales du docteur Lépine, ancien directeur de l'Institut Pasteur d'Athènes. Les nouvelles observations qui suivent apportent une série de confirmations à ces recherches.

P. Lépine en 1932 (1) démontrait l'existence, chez les rats d'Athènes et leurs ectoparasites, d'un virus ayant les caractères du typhus exanthématique mexicain, en même temps qu'il observait des faits corollaires sur des malades d'Athènes. Ces constatations lui permettaient d'établir d'une façon certaine l'existence du typhus endémique bénin à Athènes.

Le premier cas se rapportait à un malade de l'Hôpital Français, cas diagnostiqué comme typhus exanthématique épidémique par Lorando et pour lequel le docteur Lépine, malgré qu'il n'arrivât pas à reproduire sur le cobaye une maladie typique, émit le diagnostic de typhus endémique en se basant, d'une part, sur la maladie inapparente que l'un des 3 cobayes inoculés présenta et, d'autre part, sur le pouvoir neutralisant du sérum de ce malade ainsi que sur le tableau clinique (2).

Le deuxième cas se rapportait à un malade entré à l'Hôpital des maladies contagieuses, avec le diagnostic analogue de typhus exanthématique et chez lequel P. Lépine arriva, pour la première fois, par l'inoculation du sang au cobaye, à démontrer l'existence du virus en question. Depuis cet auteur publia un certain nombre d'observations, seul ou en collaboration ; il décrivit avec Lorando un foyer de typhus aux environs de la zone archéologique de l'agora (14 cas signalés par Papanastassiou de 1932 à 1935).

A ces cas il faut ajouter deux cas de Lorando, un cas de Nicolaides et un cas observé à l'île de Kéa par Leucaditi et étudié par M. Durand, enfin nos cas personnels depuis 1931 au nombre de 12, soit un total de 30 cas actuellement connus en Grèce.

(1) P. Lépine. *C. R. Académie des Sciences*, 1932, p. 401 ; P. Lépine. *Annales de l'Institut Pasteur*, sept. 1933, p. 333.

(2) P. Lépine. *Bull. Acad. de Médecine*, 1932, p. 495.

Observations personnelles

Depuis 1931 nous avons vu, en consultation, un cas au Pirée et un autre à l'agglomération de l'Hymète aux environs d'Athènes ; l'éruption et les conditions de contagion nous faisaient éloigner le diagnostic de fièvre boutonneuse et penser au typhus endémique. Ces cas n'ont pas été publiés dans l'attente des recherches de Lépine et de nouveaux cas. Cependant, dans une communication à la Société Médicale d'Athènes depuis 1933, tout en publiant 7 cas de fièvre boutonneuse et en discutant le diagnostic différentiel des fièvres exanthématiques, nous disions, en faisant allusion à ces deux cas, que quelques cas de fièvre exanthématique d'allure très bénigne, dans lesquelles il est impossible de faire intervenir le rôle des tiques, devaient être considérés comme suspects de typhus endémique bénin (1). Depuis 1931, nous avons observé d'autres cas que nous avons mieux étudiés. Ne pouvant donner en détail les observations, nous donnerons un court exposé clinique de ces observations.

1° La maladie clinique

L'invasion de la maladie est, dans la plupart de nos cas, brusque. On observe un frisson initial qui rappelle, dans nombre de cas, un accès palustre ; parfois il y a des frissons répétés dans la journée et qui peuvent se renouveler les 3 premiers jours de la maladie. En même temps la fièvre atteint 39-40°. Ces frissons sont d'une durée variable, de 1/4 à 1/2 heure, mais ne sont pas suivis de transpiration abondante comme en cas de malaria. Plus rarement cependant, la fièvre s'installe progressivement après une courte période de courbature générale. La céphalée est de règle, céphalée en casque, parfois très intense, avec douleurs névralgiques irradiant dans les globes oculaires en particulier. Il y a des douleurs d'une façon constante, surtout musculaires, dans les jambes et la région lombaire, parfois très fortes, et immobilisant alors le malade dans son lit ; exceptionnellement les douleurs sont articulaires et augmentent d'intensité en général pendant la nuit. Nous notons dans deux observations des bourdonnements d'oreilles.

Le facies du malade n'est pas habituellement congestionné mais on note parfois une légère injection des conjonctives. La langue est nettement saburale et on note souvent une injection du voile du palais. Le signe de la langue a été toujours négatif.

La fièvre atteint 39°-40° les premiers jours, avec de petites rémissions matinales ; le plus souvent, nous observons le 4e ou 6e jour, une légère baisse d'une durée de 2-4 jours, puis la courbe remonte de nouveau (coïncidant parfois avec l'apparition de l'éruption), pour arriver bientôt

(1) Petzetakis et Karalis. Sur 7 cas de fièvre boutonneuse. *Soc. Méd. d'Athènes*, avril 1933, et Petzetakis et Karalis. Fièvre boutonneuse et séroréaction de Weil-Félix (*Soc. de Biol.*, 21 oct. 1933).

à la défervescence qui se fait habituellement en lysis et qui, dans plusieurs cas, fut précédée de transpirations très abondantes.

Les *hypochondres* ne sont pas augmentés de volume de façon appréciable. On note cependant parfois une sensibilité du foie, à la palpation profonde, et une légère augmentation de la matité splénique.

Le *pouls* suit de près la température, ainsi que la pression artérielle ; rien de particulier du côté du cœur.

Du *côté du tube digestif*, on observe un ventre légèrement ballonné ; la constipation est fréquente. Dans 1/3 de nos cas, les malades se plaignaient de *coliques* accompagnées parfois de *selles diarrhéiques*.

Du *côté du système nerveux*, à part la céphalée intense, nous notons une insomnie persistante ; les malades dorment d'un sommeil léger entrecoupé de rêves et parfois de cauchemars. Le délire manque, ainsi que le syndrome méningé. Les réflexes sont pour la plupart du temps normaux ou vifs. Dans l'ensemble, le malade est plutôt apathique.

Les *urines* sont foncées ; elles contiennent de l'urobiline, des traces d'albumine et quelques rares cylindres.

L'*exanthème* apparut dans nos cas habituellement entre le 4e et le 6e jour, plus rarement le 3e ou le 8e-9e jour. Plus il est précoce, plus il est étendu. L'éruption est dans la majorité des cas peu abondante et souvent il faut la rechercher avec soin pour la dépister. Elle est constituée de petits éléments sous forme de macules, de taches de dimension allant d'une tête d'épingle à une lentille ; de forme plutôt ovalaire, le plus souvent, avec des bords irréguliers, de couleur rose ou rose pâle. Exceptionnellement, dans un cas, nous avons observé quelques éléments présentant le caractère pétéchial. L'éruption débute, habituellement, par l'abdomen ou la partie inférieure du thorax pour s'étendre sur la face antérieure des bras et des cuisses et plus rarement sur le dos ou les fesses. Dans un cas que nous avons montré à M. Durand, l'éruption a débuté par les bourses le 3e jour de la maladie, pour s'étendre ensuite sur le ventre et le thorax. Dans ce même cas on pouvait observer quelques éléments éruptifs sur les paumes et d'autres plus rares à la plante des pieds. Cette dernière propagation a été observée encore dans un cas (soit 2 fois sur 12). Le visage a été respecté chez tous nos malades et dans aucun cas nous n'avons pu observer d'altérations de la peau rappelant la tache noire de Piéri.

L'*éruption* est, dans tous les cas, de *courte durée*. Dès le 7e-10e jour, elle pâlit pour disparaître complètement entre le 12e-14e jour, soit au moment de la défervescence. Pas de desquamation visible.

La *durée de la fièvre* a été de 14 jours en moyenne. Dans un cas nous notons 11 jours et dans un autre 16 jours.

La *formule leucocytaire* a été suivie dans la plupart des cas, à plusieurs reprises, au cours de l'évolution de la maladie.

Dans les premiers jours il y a toujours une *leucopénie* avec un nombre de polynucléaires normal ou diminué. Vers le 7e-8e jour, le nombre des leucocytes monte et arrive, lors de la chute de la fièvre, à la normale, pour augmenter légèrement pendant la convalescence avec mononucléose.

La *réaction de Weil-Félix* a été positive dans nos cas avant la défervescence. Elle se montre positive, les 7e, 9e, 10e, 11e jours aux taux de 1 : 150 à 1 : 1.000. Dans un seul cas, la réaction a été négative pendant toute la maladie pour se montrer positive le 12e jour de la défervescence.

Complications : La maladie, d'allure bénigne, ne présente pas habituellement de complications. Dans 3 cas nous notons un peu de

bronchite avec légère congestion des bases. Dans un cas, au moment de la convalescence, s'est manifestée une otite suppurée, et dans un autre cas, aussitôt après la défervescence, la malade se plaignit d'une douleur au sein droit qui évolua dans la suite comme une mastite noueuse.

La convalescence est rapide dans la plupart des cas.

La *mortalité* a été nulle.

La maladie expérimentale

A) *Virus humain.* — En partant du sang de nos malades, nous avons souvent reproduit une maladie typique sur le cobaye, avec fièvre et réaction scrotale.

Sur 8 inoculations nous avons eu 3 résultats positifs. Les prélèvements du sang dans les cas positifs ont été faits les 3e, 4e et 5e jours de la maladie. Tous les autres ont été faits les 6e, 7e et 9e jours. L'inoculation du sang est faite près du lit du malade à la dose de 3 ou 4 cm³ par voie péritonéale, sur 2 ou 3 cobayes chaque fois.

Tous les cobayes, dans les cas positifs, ont présenté après une incubation de 8 à 10 jours une élévation de la température d'une durée variable, de 4-6 jours; mais presque en même temps que la fièvre monte, on observe un œdème scrotal; la peau est tendue et, le lendemain, le gonflement testiculaire est net; il y a descente du testicule, avec orchite et périorchite manifestes; cependant le testicule n'est pas douloureux à la pression. Le 2e jour, le gonflement est plus prononcé et on observe parfois des petites taches ecchymotiques sur la peau du scrotum. Ces phénomènes disparaissent progressivement et, lors de la défervescence ou 1-2 jours après, le testicule revient à l'état normal. Les frottis de vaginale contiennent des rickettsias et, si l'on injecte une émulsion de la vaginale par voie péritonéale au moment de la maladie fébrile expérimentale, on peut reproduire la maladie en série sur le cobaye.

Faute de matériel, nous n'avons pas pu conserver personnellement le virus. Dans un de nos cas positifs, le virus a été cédé à M. Durand, qui réalisa plusieurs passages successifs.

B) *Virus murin.* — Au cours de nos recherches, nous avons examiné à 3 reprises des rats capturés dans 3 foyers différents, dans le but de rechercher dans leur cerveau un virus analogue à celui décrit par P. Lépine.

Sur ces 3 lots de rats, nous avons eu 1 résultat positif, dans un foyer à Saint-Georges de Keratsini (sur 5 rats collectionnés : 2 *Mus alexandrinus* et 3 *Mus decumanus*) dont le cerveau mélangé fut injecté, suivant la technique connue, à 2 cobayes par voie péritonéale. Les cobayes ont réagi par de la fièvre les 10e et 11e jours en même temps qu'apparaissait la réaction testiculaire caractéristique, analogue à celle présentée après injection du sang de nos malades. Les frottis de la vaginale montraient la présence de rickettsias. La maladie a été reproduite par l'émulsion de la vaginale chez deux autres cobayes, avec stade d'incubation plus raccourci.

Diagnostic du typhus endémique.

De cet ensemble de faits nous avons abouti au diagnostic du typhus endémique, en nous basant sur le tableau clinique identique dans tous les cas et surtout sur les caractères de l'éruption et, d'autre part, sur les

examens de laboratoire : la réaction de Weil-Felix, vis-à-vis de *Proteus* OX et X_{19}, et les inoculations donnant une réaction fébrile et surtout des lésions scrotales, analogues à celles observées aux Etats-Unis par Neil, Maxcy, Mooser-Castaneda et autres, par Lépine à Athènes et par Plazy, Marçon et Carboni, Marcandier et ses collaborateurs à bord des navires de guerre de la Méditerranée à Toulon. Ces auteurs ont montré, en plus, le rôle joué par les rats et leurs puces dans l'apparition d'un typhus spécial. Ces observations montrent en plus l'identité du typhus mexicain, de la maladie de Brill dans le nouveau monde, avec certains typhus observés dans l'ancien monde, en Méditerranée, plus particulièrement à Athènes ou à Toulon.

Cas observés.

1. N. Alephr...	35 ans		Le Pirée (Marché), janvier 1931.
2. S. Adam...	26 »		Arrond. Hymète (Athènes), mars 1932.
3. K. Kirston...	40 »		Saint-Georges Keratsini (près du Pirée), mai 1933.
4. Docteur Dimop...	35 »		Arrond. Hymète (environs d'Athènes), février 1934.
5. N. Kuriakid...	15 »		Rue Katsantoni (Athènes), décembre 1934.
6. Mme Charalamn...	50 »		Rue Voulgaris, 87 (Le Pirée), avril 1935.
7. Mlle Dimitsan...	18 »		Rue Aghion Assomaton, 33 (Athènes), sept. 1935.
8. Margar...	35 »		Nouvelle Smyrne (11e carré) (environs d'Athènes), avril 1936.
9. Aslan...	30 »		St-Georges Keratsini (près Pirée), avril 1936.
10. Kepets...	50 »		St-Georges Keratsini (près Pirée), août 1936.
11. Mme Kapran...	40 »		Rue Myllerou, 42 (Athènes), novembre 1937.
12. Mme Kapran...	70 »	foyer	Rue Myllerou, 44 (Athènes), sept. 1938.
13. Mlle Kapran... (actuellement en observation)	28 »		Rue Myllerou, 44 (Athènes), 19 oct. 1938.

Diagnostic différentiel.

Certes ce diagnostic est difficile, surtout au début de la maladie, et il doit être fait dans nos climats :

a) *Avec les états typhoïdes.* — En effet, plusieurs de nos cas au début ont été diagnostiqués comme fièvre typhoïde ou paratyphoïde, vu surtout la leucopénie des premiers jours, mais l'évolution clinique et l'absence de séro-diagnostic positif de Widal font éliminer ce diagnostic.

b) *Avec le typhus historique.* — En effet, l'invasion et la durée

de la maladie sont à peu près les mêmes; les modifications leucocytaires sont analogues, ainsi que la réaction de Weil-Félix positive (1), dans les deux maladies. Mais, dans le typhus historique, il y a un véritable tuphos, la langue est sèche et révèle le signe de la langue, enfin habituellement il y a un tableau clinique beaucoup plus grave : on observe, le plus souvent, des phénomènes cardiaques, depuis l'arythmie extrasystolique jusqu'à l'insuffisance cardiaque, l'exanthème est souvent hémorragique; enfin il y a une mortalité plus ou moins élevée suivant les épidémies, contrairement à l'extrême bénignité du typhus murin. En plus, l'inoculation du sang des malades au cobaye ne donne jamais de lésions scrotales et on retrouvera le plus souvent la contagion par les poux.

c) *La fièvre boutonneuse.* — Dans cette maladie aussi, même invasion, même durée, mêmes réactions sanguines ou sérologiques et, en plus, mêmes réactions scrotales, après inoculation du sang du malade au cobaye. Ici, par contre, le diagnostic sera plus facile à poser, pour un clinicien exercé (sauf naturellement dans quelques cas frustes ou atypiques), par les caractères de l'éruption de la fièvre boutonneuse, à savoir :

a) Eléments ronds surélevés, taches, macules ou papules de grandeurs inégales, le plus souvent abondantes, surélevées, ne s'effaçant pas à la pression;

b) Localisation habituelle sur les épaules, le dos et les membres, et le plus souvent sur la région palmaire et plantaire;

c) Extension de l'éruption sur le cou et le visage;

d) La couleur est rouge, parfois violacée, tirant vers le noir à la fin;

e) Longue persistance de l'éruption. En effet, contrairement au typhus endémique dans lequel l'exanthème pâlit vite et disparaît déjà avant la défervescence, ou en tout cas ne se voit pas après la chute de la température, par contre dans la fièvre boutonneuse l'éruption persiste plusieurs jours après la défervescence, disparaît lentement et, chez quelques-uns de nos malades, était encore visible un et deux mois après, il y a donc là un caractère essentiel dont il faut bien tenir compte en clinique pour le diagnostic différentiel.

f) En cherchant dans l'entourage du malade, on trouvera le plus souvent l'existence chez les chiens de tiques et quelquefois on décelera l'existence de la tache noire de Pieri; il faut prendre aussi en considération qu'il s'agit habituellement d'une maladie de la période d'été.

Dans nos cas personnels, par contre, nous ne trouvons aucune

(1) La malade de l'observation 6, belle-mère du docteur Protopapa, était diagnostiquée comme typhus épidémique et on était prêt à l'envoyer à l'Hôpital d'isolement des contagieux.

préférence pour la saison d'été, il n'y a pas de chiens dans l'entourage des malades, mais ce qui est important c'est que nous trouvons un rapport étroit dans tous ces cas avec la présence des rats.

Ainsi, par exemple, le petit malade de l'observation 5 joue avec un rat qu'il a tué (d'après sa mère) et présente la maladie 5-6 jours après; il y a de plus, à côté de la maison, une usine où existent des rats.

Dans l'observation du docteur Dimop... (n° 4), il y a des rats dans la maison.

Le malade de l'observation 8 travaille dans une fabrique de farine à Drapetsona, près de la mer, où fourmillent les rats.

La malade de l'observation n° 6 va souvent dans l'épicerie de son mari située dans le marché du Pirée où abondent les rats.

Dans l'observation n° 3 le malade travaille dans une sucrerie, près du marché du Pirée, où existent en abondance les rats et c'est lui-même qui nettoie les souricières (1).

Le malade de l'observation 10 observe de nombreux rats dans sa maison et il a été démontré que ces rats étaient infectés.

Il en est de même des autres observations.

Plus intéressantes sont les observations n^{os} 11, 12 et 13 de la rue Myllerou, n° 42. Il y a là un véritable *foyer*. En effet, en novembre 1937 la femme de M. Kapran... (2) tombe malade. En septembre 1938 sa belle-mère, habitant une vingtaine de mètres plus loin, est atteinte et un mois après, en octobre 1938, sa fille, habitant dans la même maison, tombe aussi malade, au moment même où nous écrivons cet article. D'après nos renseignements deux autres cas ont été observés, dans le même quartier, au courant de cette année. A noter aussi que le cas de l'observation 7, observé en 1935, habite dans une rue parallèle à celle-ci. En effet, il s'agit d'un carré (vieux quartier d'Athènes) constitué de bâtisses très vieilles sur une étendue de 3.000 m.

Dans le carré voisin des maisonnettes se trouvent plusieurs petites fabriques de sucrerie, de macaroni et des dépôts d'huile ou de comestibles. Les rats abondent dans cet endroit, et ceci explique que 5 cas y ont été observés au courant d'une année.

Une recherche systématique à cet endroit décelerait sans doute d'autres cas.

P. Lépine, au cours de ses recherches, pense qu'une atteinte antérieure de typhus historique peut laisser une immunité vis-à-vis

(1) Ce cas a été montré à M. Boisseau, Directeur de l'Institut Pasteur Hellénique.

(2) Ce malade ainsi que celui de l'observation IX a été suivi avec le docteur Christodoulopoulo.

du typhus murin. A cette occasion je rapporterai le cas de l'observation n° 4 du docteur Dimop... Or, ce confrère nous affirme qu'en 1915 il eut à Smyrne un typhus historique de forme très grave.

Conclusions

Le typhus endémique d'origine murine est une maladie qu'on rencontre assez fréquemment à Athènes et nos observations cliniques ou expérimentales confirment les observations de Lépine et de ses collaborateurs.

La maladie n'existe pas seulement à Athènes (vieux quartiers de préférence) mais aussi dans ses environs ainsi que dans la ville du Pirée et dans les localités avoisinantes (Drapetsona et Saint-Georges Keratsini) comme il ressort de nos observations personnelles.

Il peut s'agir de cas sporadiques mais on peut observer aussi de véritables foyers réalisant des petites épidémies locales de typhus endémique (1).

UN CAS DE *BIOKOSHIO* (*SODOKU* APRÈS GRIFFADE ET MORSURE DE CHAT), AVEC PÉRIORCHITE RÉSOLUTIVE. CONSIDÉRATIONS SUR LE ROLE DU CHAT DANS LA TRANSMISSION DE *SPIRILLUM MORSUS MURIS*.

Par P. MOLLARET et A. BONNEFOI.

Nous croyons intéressant, à propos d'une observation personnelle de sodoku, d'attirer l'attention sur une particularité clinique, celle d'une périorchite, et de revenir sur le problème du rôle exact du chat dans la transmission de la maladie. Ce dernier point devrait comporter quelques déductions pratiques d'un intérêt réel.

Considérations cliniques.

Nos considérations cliniques ne seront point séparées des détails même de l'observation, qui les expliquent très simplement.

(1) Les cas que nous rapportons sont des cas typiques, mais il faut compter aussi les cas frustes ou atypiques, difficiles à diagnostiquer. D'après notre enquête personnelle près de confrères, on observe des cas analogues à l'île de Samos et à Syra.

Un enfant, F... Robert, âgé de 12 ans, est hospitalisé le 23 août 1938, à l'Hôpital de l'Institut Pasteur, dans le service du docteur René Martin, alors en vacances ; il est adressé par la consultation et par le service de la rage. Mordu et griffé par un chat, deux semaines auparavant, il vient de recevoir une première injection de vaccin antirabique ; cette vaccination ne peut être continuée de façon ambulatoire parce que l'enfant n'habite pas Paris et parce que, de plus, quelques soins complémentaires sont rendus nécessaires par un « panaris » siégeant précisément au niveau d'une des anciennes blessures ; ce panaris semble responsable d'une élévation de température à 38°2 et il vient d'être incisé sans que l'incision ramène, d'ailleurs, le moindre pus.

L'incident initial, qui fut très mal suivi parce que l'enfant fut échangé à ce moment précis par ses parents en instance de divorce, devait être secondairement reconstitué de la manière suivante. Le 7 août, aux environs de Soissons, et alors confié aux soins du père, il veut attraper un jeune chat qui le mord et le griffe, d'une part au niveau de l'extrémité de l'index gauche, d'autre part au niveau du poignet droit (bord cubital). Les plaies avaient été désinfectées sur-le-champ et la cicatrisation s'effectua correctement et rapidement (en 3 jours). L'incident fut pratiquement oublié et nul ne se préoccupa alors du chat.

Presqu'aussitôt l'enfant, en apparence parfaitement bien portant, quitte son père et va retrouver sa mère. Celle-ci, vers le 6e jour, est inquiétée par l'apparition d'une asthénie marquée avec tendance à la somnolence ; ce jeune garçon, ordinairement très remuant, éprouve pendant le jour et malgré un sommeil nocturne très suffisant, une envie incessante de dormir. Cependant, comme il ne semble souffrir de nulle part et que son appétit est conservé, l'inquiétude de la mère reste légère ; l'enfant part même passer quelques jours au bord de la mer, à l'occasion du 15 août. Mais aussitôt, l'attention est attirée par deux faits nouveaux : d'une part, l'index gauche présente de la rougeur et de la tuméfaction, très discrètement douloureuses ; d'autre part, dans l'aisselle correspondante, apparaît un ganglion, gros, et qui est lui le siège d'une douleur nette C'est à ce moment, 16 août, que l'enfant consulte pour la première fois. Il semble que l'on ait conclu alors à un panaris, avec adénite satellite, le tout dû à une infection secondaire ayant eu comme porte d'entrée la blessure primitive ; traitement local par pansements humides.

Mais la guérison ne survenant pas et l'antécédent de morsure de chat étant pris en sérieuse considération, l'enfant est amené au service de la rage le 24 août, jour de la première injection de vaccin antirabique et début de l'hospitalisation. Le lendemain et le surlendemain sont pratiquées les seconde et troisième injections de vaccin. Mais cette vaccination devait en rester là, et ceci pour une double raison : d'une part, on peut obtenir par téléphone des nouvelles du chat, qui est bien portant et dont l'envoi est promis sur-le-champ ; d'autre part, un diagnostic précis, très différent, est alors porté.

C'est qu'en effet le « panaris », incisé au niveau de l'index gauche, présente une évolution bien particulière. Le doigt est tuméfié en totalité et bloqué en extension, la phalangette seule étant légèrement fléchie ; tout le doigt est d'un rouge violacé ; la tuméfaction est très dure, d'une dureté partout égale ; enfin la lésion est indolente et, sauf sur les lèvres de l'incision, la pression même énergique n'entraîne pas de douleur. A l'avant-bras, on note quelques discrètes traînées de lymphangite tronculaire. Par contre, il n'existe aucune adénopathie sus-épitrochléenne et le ganglion axillaire a disparu.

Une seconde constatation capitale est offerte par le poignet opposé, siège de l'autre blessure, qui présente des phénomènes inflammatoires très comparables. Il est le siège, à sa face interne, d'une tuméfaction ovalaire, mesurant 4 cm. de long sur 3 cm. de large, tuméfaction rouge, violacée, dure, indolente également, limitée à la périphérie d'une façon franche au point d'ébaucher un bourrelet. On ne note aucune réaction lymphangitique et il n'existe aucune adénopathie satellite dans les régions sus-épitrochléenne et axillaire correspondantes.

Mais indépendamment de ces modifications locales au niveau des anciennes blessures, on découvre quelques taches rouges, de la dimension d'une pièce de cinquante centimes, siégeant au niveau du membre supérieur et de la jambe gauches. Ces taches font une très légère saillie et la palpation révèle, à leur niveau, l'existence d'une zone indurée sous-jacente ; les bords sont nets et tranchent franchement sur les tissus avoisinants ; la pression forte atténue leur teinte rouge mais ne la fait pas disparaître complètement ; cette pression est indolente ; dans l'ensemble, ces éléments ont donc tous les caractères de nouures jeunes.

Une dernière donnée, acquise pendant les 48 premières heures d'hospitalisation, réside dans la courbe de température. La fièvre avait atteint 40° le 23 au soir, était redescendue à 38°9 le 24 au matin, remontait à 40° le 24 au soir et le 25 au matin, pour tomber à 37° dans le courant de la même journée.

Le reste de l'examen restait sensiblement négatif. Tout au plus notait-on que le visage était vultueux, les yeux larmoyants et que l'enfant accusait quelques douleurs rhumatoïdes. L'examen de l'abdomen était muet; le foie, la rate ne présentaient aucune augmentation de volume ; le pouls battait entre 80 et 100, parfaitement régulier ; l'auscultation du cœur était négative et la tension artérielle normale. Les urines ne contenaient ni sucre, ni albumine ; il en sera d'ailleurs ainsi au cours des examens ultérieurs.

Des signes nerveux faisaient également défaut. L'enfant ne présentait aucun délire, il accusait peut-être un peu de céphalée et quelques bourdonnements d'oreilles ; mais il était impossible d'extérioriser le moindre élément d'un syndrome méningé ; les réflexes tendineux et cutanés étaient strictement normaux.

C'est dans ces conditions que pût être envisagé le diagnostic de sodoku transmis par le chat et que fût arrêtée la vaccination antirabique. Du sang fut aussitôt prélevé pour inoculations et une première injection de sulfarsénol fut pratiquée sur-le champ.

Pendant 48 heures l'apyrexie persiste, accompagnée d'un bien-être général ; les phénomènes inflammatoires s'atténuent au niveau de l'index et du poignet ; les traînées lymphangitiques de l'avant-bras gauche disparaissent et leur disparition sera définitive ; les éléments éruptifs commencent à régresser, leur teinte virant au brun-jaune.

Mais le 27 août au soir, la température s'élève à 37°7, elle remontera le lendemain à 39°9, puis à 40°6 le surlendemain. Parallèlement, l'index gauche et le poignet droit redeviennent tuméfiés, rouges, chauds, quoique toujours indolents ; pas de phénomènes lymphangitiques ni ganglionnaires. En même temps apparaissent de nouveaux éléments éruptifs, plus nombreux et plus disséminés que lors de la première poussée; on en trouve, en effet, au niveau des membres, au niveau de la face dorsale du tronc ; enfin sur la figure, au-dessous de la commissure buccale droite, se développe un élément plus volumineux qui prendra ulté-

rieurement un aspect en cocarde très typique et sera le siège d'une discrète desquamation furfuracée.

En même temps que réapparaissent la fièvre, les signes locaux et les manifestations éruptives, se manifeste un phénomène qui sera un trait particulier de cette observation, à savoir une réaction inflammatoire au niveau du scrotum gauche. Les caractères en sont très spéciaux ; le gonflement n'est pas très considérable, le côté gauche atteignant à peine le double du côté droit ; les téguments sont le siège d'une rougeur unilatérale, qui s'arrête très exactement sur la ligne médiane. La douleur spontanée est minime, tellement minime que l'enfant n'avait nullement attiré l'attention sur cette localisation qui constitua une surprise au cours d'un examen systématique. La palpation est elle-même moyennement douloureuse et ceci permet d'apprécier avec une grande facilité l'état des organes sous-jacents. La constatation la plus spéciale sans doute réside dans l'intégrité complète du testicule dont le volume, la forme, la consistance sont strictement normaux, au point qu'aucune différence ne peut être perçue d'avec le testicule droit. Par contre l'épididyme a doublé de volume ; il est à la fois tendu, empâté et légèrement douloureux. La partie adjacente du cordon est normale et indolente. En pinçant la vaginale, à la surface du testicule, on décèle l'existence d'une petite lame d'hydrocèle ; cette manœuvre permet de constater que les plans superficiels des bourses pincés sur eux-mêmes sont un peu douloureux et le contraste est net avec l'indolence du testicule. En bref, on a le sentiment qu'il n'y a nullement orchite, mais périorchite, la réaction inflammatoire frappant d'une façon régionale tout ce qui enveloppe le testicule.

Un dernier point que nous tenons à mettre en évidence fut le caractère éminemment fluxionnaire de ces phénomènes périorchitiques, dont la disparition sera exactement parallèle à celle des autres phénomènes inflammatoires.

Quarante-huit heures plus tard, tout s'évanouissait au niveau des bourses, en même temps que l'index gauche et le poignet droit reprenaient un aspect normal et que les éléments éruptifs se résorbaient. La température était tombée à 36°4 et cette chute de température sera définitive.

Les injections de sulfarsénol avaient été poursuivies à deux jours d'intervalle, encadrant le début et la fin de la récurrence fébrile. A l'acmé de l'accès, du sang avait été prélevé pour nouveaux examens (ultramicroscopie et inoculations aux animaux).

L'enfant entre aussitôt en convalescence. L'index gauche cicatrise définitivement son incision. L'état général redevient excellent et l'enfant quitte l'hôpital le 11 septembre, le traitement étant continué de façon ambulatoire ; le détail des injections fut, au total, le suivant :

0 g. 06 le 26 août,
0 g. 12 le 28 août,
0 g. 24 le 30 août,
0 g. 30 le 2 et 6 septembre,
0 g. 36 le 10, 15, 20, 27 septembre et le 4, 11 et 18 octobre.

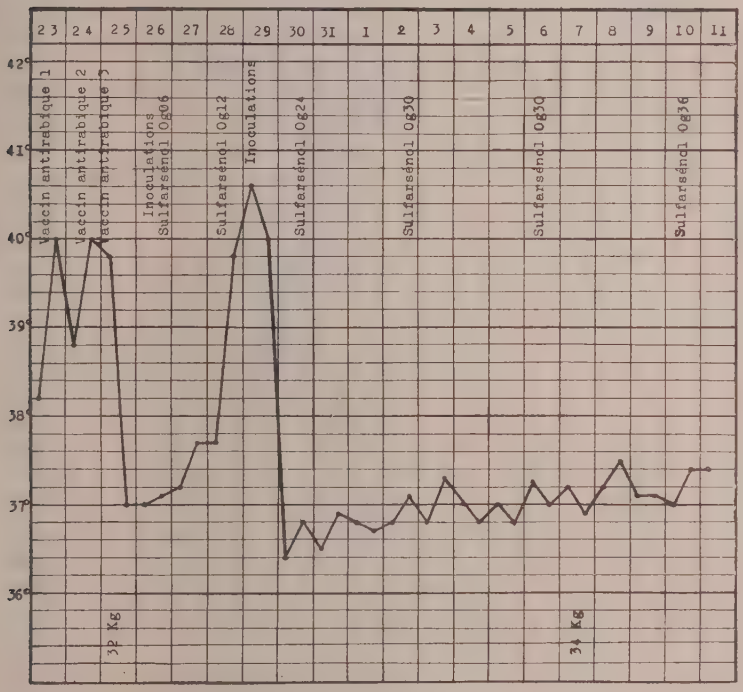
La dose totale a été de 3 g. 54.

Le 5 novembre, l'enfant a été vu à nouveau. Son état général est excellent ; il a engraissé de 5 kg. 1/2 depuis son entrée à l'hôpital. Le poignet droit est normal et l'index gauche a récupéré tous ses mouvements. La guérison est donc totale.

Une prise de sang est pratiquée pour étudier, à cette date, les propriétés immunisantes du sérum.

*
* *

En résumé, il s'agit d'une symptomatologie typique de sodoku, comme l'ont fait connaître, en particulier, les publications classiques en langue française de R. Dujarric de la Rivière (1), R. Clément (2), J. Troisier (3), D. Thibaut (4), J. Schockaert (5), etc... Le début en fut méconnu, l'intermédiaire responsable ayant été



un chat, le sujet étant un enfant et les conditions familiales d'observation ayant été particulièrement défectueuses. On crut d'abord à un panaris, puis les préoccupations légitimes de prophylaxie de la rage, en l'absence de tout renseignement sur le chat mordeur, occu-

(1) R. Dujarric de la Rivière. Contribution à l'étude des spirochétoses. Le Sodoku. *Ann. de Médec.*, 1918, V, n° 2, pp. 184-205.
(2) R. Clément. Le Sodoku. *Thèse Paris*, 1923.
(3) J. Troisier. Sodoku. *Traité de Path. médic. et de Thérap.*, 1930, XIV, pp. 339-345.
(4) D. Thibaud. Article Sodoku. *Nouv. Traité de Méd.*, V, pp. 107-114.
(5) J. Schockaert. Contribution à l'étude du Sodoku. *Arch. internat. de Méd. exp.*, 1928, IV, n° 1, pp. 133-233.

pèrent le premier plan. La suite de l'évolution permit, au contraire, de rectifier très vite le diagnostic, en révélant tous les éléments caractéristiques du sodoku :

— courbe de température typique avec récurrence après trois jours d'apyrexie.

— phénomènes inflammatoires locaux, synchrones de la fièvre et admirablement résolutifs.

— éléments éruptifs à type de nouures, revêtant même au niveau de la face cet aspect en cocarde si suggestif, souligné par différents auteurs comme J. Troisier (3) et comme H. Mooser (6).

— absence de splénomégalie et d'hépatomégalie.

Un dernier argument, vraiment péremptoire, réside dans l'action immédiate et définitive du traitement arsenical.

Rien ne nous paraît autoriser la moindre réserve et ceci est heureux car, malheureusement, la constatation directe du parasite, chez l'enfant, ne put être acquise, ainsi que nous le dirons plus loin.

Le détail clinique qui nous semble mériter d'être retenu, car nous n'en avons trouvé aucune citation dans la littérature scientifique (à l'exception de la mention, dépourvue de toute précision, de Burton-Fanning (7)), est représenté par l'apparition d'une périorchite frappant toutes les enveloppes du testicule et l'épididyme mais respectant la glande elle-même, périorchite éclatant avec la reprise fébrile et le retour des phénomènes locaux et éruptifs, périorchite parfaitement résolutive, donc, au total, d'un synchronisme parfait avec tout ce qui constitue la poussée inflammatoire du sodoku. Elle nous paraît intéressante à retenir dans la maladie humaine, étant donné qu'elle a sa correspondance expérimentale chez le cobaye; chez ce dernier, après inoculation intrapéritonéale, la périorchite constitue une signature de première valeur de l'infection par *Spirillum morsus muris*.

Notons, en terminant, que notre cas concerne un enfant impubère ; ceci joua peut-être un rôle dans le fait que le testicule lui-même ne participa nullement au processus inflammatoire régional.

(6) H. Mooser. Die Katze als Ueberträgerin von Sodoku. *Arch. für Schiffs- und Tropen-Hyg.*, 1925, XXIX, n° 1 (Beihefte), pp. 253-260.

(7) Burton-Fanning. Five cases of rat-bite fever. *Brit. Med. journ.*, 1921, 18 juin, pp. 888-889. Voici le passage original concernant son cas n° 1 : « For the first three weeks of the illness, he had epipidymitis of moderate degree on the left side, which gave him some pain during its existence, but which subsided readily while the other symptoms were at their height This is a complication which I have not found recorded by others, but it is interesting to read in Foulerston's paper that on post-mortem examination of a patient, in Japan, there was found a single spirochete in the testicle, which numbers were found in the kidney and suprarenal glands ».

Examens complémentaires.

La *recherche du parasite chez l'enfant* fut pratiquée de la façon suivante :

Le *26 août*, le sang (non citraté) fut inoculé extemporanément à deux souris, par voie intrapéritonéale et à la dose d'un demi centimètre cube, ainsi qu'à deux cobayes.

Les deux souris présentèrent aussitôt des signes d'intoxication marquée. La première mourut en 24 heures. La seconde, restée très shockée, fut sacrifiée le 29 août; son sang fut examiné à l'ultra-microscope (examen négatif) et réinoculé à deux autres souris. Celles-ci ne présentèrent, au contraire, aucun signe pathologique. Leur sang fut examiné de façon très régulière à l'ultra-microscope, mais toujours en vain. Elles sont actuellement en parfaite santé et l'une d'elles vient de mettre bas.

Des deux cobayes, l'un présenta également des signes d'intoxication et mourut au 4e jour; tous les frottis furent négatifs. Le second cobaye, au contraire, est encore vivant; sa température n'a jamais atteint 40°; son sang fut surveillé avec la même régularité et la même inutilité; il faut noter, cependant, en date du 19 septembre, l'apparition de petits ganglions inguinaux, qui persistent encore actuellement, ayant même augmenté de volume.

Le *29 août*, le sang de l'enfant fut à nouveau inoculé à deux souris et à un cobaye.

Une souris, là encore, mourut le jour même. La seconde ne présenta aucun trouble et les examens répétés de son sang furent négatifs. Elle mourut étouffée accidentellement, le 16 septembre, et son sang fut réinjecté sur-le-champ à deux autres souris, actuellement encore en parfaite santé et dépourvues de tout parasite dans le sang.

Le cobaye vit toujours et son sang apparut régulièrement normal.

Au total, les inoculations du sang de l'enfant, faites à deux reprises, n'ont pas permis d'isoler le *Spirillum morsus muris*. Les délais d'observation des animaux survivants ayant largement dépassé un mois, il est peu probable qu'une constatation positive puisse être acquise par la suite. Tout en regrettant de ne pouvoir apporter la mise en évidence de l'agent causal, nous ferons remarquer que ceci est fréquent. Il faut, sans doute, faire intervenir le moment des prélèvements et à ce point de vue, en regardant en arrière, on ne peut nier que nos deux prélèvements furent effectués à des dates défavorables; le premier fut fait au début de l'apyrexie, après la première poussée; le second fut bien effectué à l'acmé de

la récurrence, mais l'enfant avait déjà reçu deux injections arsenicales.

Par ailleurs, et nous ne voulons formuler aucune hypothèse à ce sujet, il faut retenir que le sang de l'enfant a paru singulièrement toxique, à ces dates, pour les animaux d'épreuve; notons qu'il n'avait pas été citraté.

La recherche des propriétés spirillolytiques du sérum de l'enfant fut effectuée sur le sérum prélevé à la date du 5 novembre. Le choix de cette date nous a paru théoriquement optimum, d'une part parce que les délais de formation des anticorps n'étaient ni trop éloignés, ni trop brefs; d'autre part, parce que nous étions suffisamment loin de la dernière injection médicamenteuse pour que l'on put faire intervenir un facteur chimiothérapique dans la lyse éventuelle des spirilles.

Cette recherche fut effectuée avec la souche de sodoku entretenue par MM. Salimbéni et Nitti, que nous remercions très sincèrement de l'amabilité avec laquelle ils mirent leurs animaux à notre disposition. L'épreuve comporta la mise en contact extemporanée de la sérosité péritonéale, riche en spirilles, de la souris, avec le sérum du malade ou avec un sérum humain témoin, l'observation étant poursuivie à l'ultra-microscope. Dans ces conditions, seul le sérum du malade montra, en quelques minutes, l'arrêt des mouvements des spirilles (souvent après une phase de saccades convulsives), puis une modification des contours (gonflement puis état granulaire); à la onzième minute la lyse était totale dans toute la préparation.

La signature immunologique apparaît donc des plus nettes dans notre cas.

Rôle du chat dans la transmission de *Spirillum morsus muris*.

Notre observation appartient au groupe de celles où les muridés ne jouent aucun rôle direct, groupe restreint mais très important à connaître car l'absence dans les antécédents de la notion de morsure de rat facilite singulièrement la méconnaissance du sodoku. Ceci souligne, remarquons-le en passant, la double impropriété du terme de fièvre par morsure de rat pour désigner la maladie. D'une part, la morsure du rat peut engendrer d'autres infections : spirochétose ictéro-hémorragique, septicémie à *streptococus moniliformis*, voire infection à virus filtrable comme dans le cas si spécial

de P. Brodin et Dujarric de la Rivière (8). D'autre part, l'animal mordeur peut ne pas être le rat, mais un chien, un chat, etc. Dans ce dernier cas les auteurs japonais ont consacré le terme de *Biokoshio*, mais cette solution a le grave inconvénient de faire porter, à une seule et même maladie, des étiquettes multiples. Le même reproche s'adresse à l'appellation de l'agent causal, le *Spirillum morsus muris*, d'autant que le facteur morsure, comme nous allons le souligner, peut fort bien être remplacé, dans la transmission de cette spirillose, par une autre modalité de blessure.

Quoi qu'il en soit de cette question accessoire de dénomination, le point sur lequel nous voudrions insister est celui du rôle que le chat peut jouer dans l'inoculation du microorganisme. Ce rôle, important au Japon, n'est nullement négligeable ailleurs. Un certain nombre d'auteurs l'ont cité, tels P. Manson (9), K. Yamada (10), O. R. P. Müller (11), A. Nicolaysen (12), H. Mooser (6), J. Schockaert (5), Salavert (13), etc... R. Clément, dans sa thèse (2), mentionne les noms de Futaki, de Ishiwara, d'Atkinson et de Tileston. Mais ce rôle n'est nullement éclairci, spécialement en ce qui concerne le point suivant, fondamental à nos yeux :

Le chat est-il un réservoir de virus véritable, comme le rat et comme la souris (si l'on accepte l'identité de Spirillum morsus muris et de Spirillum minus)? Le chat n'est-il jamais un réservoir de virus véritable, mais, quand il vient de dépecer un muridé infecté, un simple transporteur transitoire du spirille?

H. Mooser, de Mexico, a consacré un mémoire spécial à cette question (*Die Katze als Ueberträgerin von Sodoku*) et il conclut fermement en faveur du chat réservoir de virus. En réalité, les arguments de cet auteur nous paraissent exiger la discussion. Il était parti de l'intéressante observation d'une malade, considérée pendant 29 jours comme atteinte de fièvre typhoïde, mais en réalité atteinte de sodoku. Elle avait été mordue à l'index gauche par son chat, en voulant sauver celui-ci de l'attaque de deux chiens. Le déroulement du tableau clinique fut typique et la guérison fut

(8) P. Brodin et Dujarric de la Rivière Septicémie à virus filtrant consécutive à une morsure de rat, guérie par un abcès de fixation. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1926, no 21, p. 985-991.

(9) P. Manson. *Trop. Dis.*, 8e édit., New York, 1923.

(10) K. Yamada. Rat-Bite Fever due to the scrath of a cat. *Saigingaku (Zasshi)*, 1917, 10 oct., no 265, p. 877-878.

(11) O. R. P. Müller. A case of Rat-Bite Fever in Sydney. *Med. Journ. of Australia*, 1918, I, no 26, p. 531-532.

(12) A. Nicolaysen. Medicinsk Rev., 1920, no 5-7, analysé in *Münch. Mediz. Woch.*, 1920, LXVII, no 49, p. 1423.

(13) Salavert. Un cas de sodoku par morsure de chat. Soc. de méd. de Marseille, 1935, 6 juillet, in *Arch. de Médec. gén. et colon.*, 1935, IV, no 8, p. 380.

obtenue radicalement, comme de règle, par le salvarsan. Les inoculations aux animaux, à partir du sang de la malade, furent également négatives dans ce cas ; le sérum (non dilué) de la malade était spirillolytique et la réaction des immunisines positive.

H. Mooser étudia de même le sang du chat mordeur. Là encore les inoculations du sang furent négatives et les propriétés spirillolytiques du sérum nettes. Il prit alors deux jeunes chats et leur inocula un sang virulent. Tout fut négatif chez le premier ; chez le second n'apparurent qu'un léger œdème palpébral avec réaction conjonctivale ; seul, également, cet animal présenta transitoirement de très rares spirilles dans le sang, des spirilles nombreux au niveau de la conjonctive et des larmes. Tout guérit enfin spontanément.

Ajoutons que H. Mooser avait examiné concurremment les deux chiens agresseurs, dont l'un avait été mordu également par le chat au cou et présenta ultérieurement des signes locaux au niveau de la morsure, de la fièvre, de l'amaigrissement et « des rhumatismes ». Les inoculations faites à partir du sang de ce chien furent négatives, mais son sérum sanguin présenta des propriétés spirillolytiques. L'auteur inocula un jeune chien avec *Spirillum morsus muris*, l'animal fit une maladie nette ; les spirilles furent retrouvés dans le sang et au niveau de la zone d'inoculation ; un traitement par le salvarsan fut nécessaire pour amener la guérison.

Le point qui nous intéresse concerne les conclusions de H. Mooser sur le rôle du chat. Il conclut, en effet, que celui-ci est un réservoir de virus et que son rôle, dans la transmission de la maladie, est comparable à celui du rat. Nous dirons ce que nous pensons de telles affirmations, après avoir mentionné les quelques recherches faites chez le jeune chat en notre possession.

L'animal ne nous était parvenu qu'avec quelque retard. S'il ne présentait, quatre semaines après la blessure de l'enfant, aucun signe de rage, il n'était cependant pas strictement normal et l'on notait un léger gonflement des paupières et une conjonctivite qui disparurent la semaine suivante. Son sang fut prélevé à plusieurs reprises.

Le *3 septembre*, du sang fut pris à la saphène avec de grandes difficultés, et fut inoculé, sur-le-champ, à la souris et au cobaye ; ces inoculations devaient rester négatives.

Le *13 septembre*, du sang fut pris à différents endroits (aux deux saphènes et à la queue). Là encore les examens à l'ultramicroscope et les inoculations ne permirent aucune constatation positive.

Les propriétés spirillolytiques du sang de ce chat furent recherchées le *17 novembre*, avec la même souche de spirilles qui servit

pour le sang de l'enfant. L'épreuve fut nettement positive, la lyse étant cependant moins rapide qu'avec le sang de l'enfant. Nous n'avons pas encore étudié la réceptivité actuelle, à un virus actif, du chat et des animaux d'épreuve utilisés pour l'enfant et pour le chat et encore survivants.

Mais si l'on veut bien reprendre parallèlement les constatations de H. Mooser et les nôtres, on ne voit nullement ressortir l'argument positif, qui nous paraît essentiel pour fonder la thèse du chat réservoir de virus : à savoir que le sang de cet animal véhicule, *spontanément et de façon durable*, le *Spirillum morsus muris*.

Certes, il s'agit de constatations négatives et en nombre plus que restreint; elles n'ont donc guère de valeur, d'autant que nous tenons à souligner nous-mêmes la fréquence avec laquelle restent négatives des inoculations faites à partir de cas authentiques de sodoku.

En réalité, on peut considérer comme acquis, des expériences de H. Mooser et des nôtres, que le chat inoculé expérimentalement peut être réceptif au sodoku ; cette réceptivité paraît d'ailleurs faible, réservée peut-être aux animaux très jeunes, et tout ceci est également la conclusion de Kasai et celle de J. Shockaert. Il est vraisemblable qu'en dépeçant des muridés infectés, quelques chats contractent une maladie bénigne et transitoire ; ce fut assez vraisemblablement le cas de notre chat, qui fit sans doute une maladie ayant évolué parallèlement à celle de l'enfant et ayant guéri spontanément. L'hypothèse la plus logique serait d'admettre que le jour même de la blessure, le chat venait de déchirer un muridé infecté et qu'il a inoculé le spirille à lui-même et à l'enfant. Mais il y a très loin de tout ceci à un rôle certain de réservoir véritable de virus Attendons donc, pour abandonner une attitude réservée, la découverte de constatations positives, à savoir celle de chats véhiculant spontanément et de façon durable le spirille dans leur sang ou leur salive, leur urine, etc...

Remarquons incidemment que, selon les propres considérations de H. Mooser, l'apparition, dans le sérum des chats inoculés expérimentalement, de propriétés immunisantes et spirillolytiques, s'oppose au rôle de réservoir de virus. En effet, ceci s'accorde mieux avec les constatations faites chez les autres animaux réceptifs (dont l'homme), et ceci place bien le chat à côté des autres animaux réceptifs transitoirement, mais non à côté des muridés dont le sérum n'acquiert pas de semblables propriétés.

Enfin, mais l'argument restera purement spéculatif, étant donné le nombre de rats et de souris qu'un chat peut blesser dans son existence et étant donné que, dans tous les pays, a été trouvée une proportion variable mais nulle part négligeable de muridés infectés,

on comprendrait mal que tous les chats ne finissent pas par devenir réservoir de virus.

Indépendamment de ce problème, il convient encore de remarquer que, dans notre cas comme dans quelques autres, le rôle de la morsure n'a peut-être pas un intérêt exclusif et que les coups de griffe peuvent constituer le véritable mode d'inoculation. Notre malade, en effet, a été griffé autant que mordu. Le rôle de la griffade a joué exclusivement dans un cas ancien de Yamada (*Rat-bite fever due to the scrath of a cat*). Personnellement, nous connaissions déjà le rôle exclusif d'un unique coup de griffe, à propos d'un cas de sodoku dont le mode de contamination avait été beaucoup plus curieux. Il s'agissait d'un malade de l'hôpital Laennec, que nous avait obligeamment montré Claude Gautier (14) et dont il nous avait prié de contrôler les animaux d'inoculation (négativement d'ailleurs). Or ce malade, qui fit un sodoku typique et grave, mais parfaitement curable par l'arsénobenzol, avait été contaminé par son faucon, qui dépeçait un rat vivant et blessa son maître au niveau de l'index d'un coup de griffe. Tout ceci laisse donc bien penser que le simple coup de griffe du chat peut suffire à inoculer le sodoku, la seule condition nécessaire n'étant pas que cet animal soit un réservoir de virus, mais qu'il ait eu récemment comme victime un muridé infecté.

L'intérêt pratique d'une telle notion devient évident et s'accorde peut-être mieux avec la fréquence, tout de même très relative, des cas de sodoku après blessure par chat. Il convient donc, croyons-nous, de recueillir de nouveaux documents microbiologiques sur l'existence ou non de *Spirillum morsus muris* dans le sang du chat à l'état naturel, et d'autre part de souligner auprès des cliniciens la possibilité du rôle contaminateur possible d'un simple coup de patte de cet animal familier.

ÉTUDE DE LA STIBIO-RÉSISTANCE, SECONDAIRE A L'ARSÉNO-RÉSISTANCE, ACQUISE PAR *TRYPANOSOMA ANNAMENSE*

Par L. LAUNOY et H. LAGODSKY

L'aminophénylstibinate de méthylglucamine est un composé d'antimoine pentavalent, dont l'action trypanocide sur différents

(14) Claude Gautier et Bissery. Un cas de sodoku. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. Paris,* 1935, 1er mars, p. 358-363.

trypanosomes a été étudiée antérieurement (1). Son action, observée sur *Tr. annamense* rendu chimio-résistant par un traitement approprié à la tryparsamide, est diminuée quand on la compare à l'action qu'il exerce sur *Tr. annamense* normal. Ceci n'a rien d'étonnant, car on sait, depuis Ehrlich, que les trypanosomes rendus arsenico-résistants deviennent par surcroît acridino et plus ou moins stibio-résistants. De même, il a été démontré (2), au moins pour *Tr. annamense*, que ce parasite acquiert par le traitement répété à la tryparsamide une résistance relative au moranyl. Les conclusions ci-dessus résultent d'expériences faites sur la souris. Chez le même animal, nous rappelons que l'étude des composés stibiés trypanocides, tels que l'antimoine thiomalate de lithium (Sb trivalent) et l'aminophénylstibinate de méthylglucamine (Sb pentavalent), nous a permis de déterminer les doses actives pour *Tr. annamense* normal et *Tr. annamense* rendu chimio-résistant par un traitement à la tryparsamide. Pour *Tr. annamense* normal, la dose de 4/10 de milligramme d'Sb trivalent, sous forme d'anthiomaline, stérilise de 60 à 80 o/o des animaux infectés, puis traités. Nous rappelons que cette dose est une dose prémortelle. Le même médicament, à la même dose, donne avec *Tr. annamense* résistant 50 à 60 o/o de stérilisations. De son côté, le composé pentavalent (échantillon n° 23 à 30,3 o/o d'antimoine), stérilise à la dose de 5 mg., 50 à 80 o/o des animaux infectés puis traités. Le même pourcentage avec ce médicament n'est obtenu, dans les infections à *Tr. annamense* résistant, qu'avec une dose comprise entre 7 mg. 1/2 (3) et même parfois 10 mg., comme nous l'avons observé au cours de recherches récentes.

Ces faits nous montrent bien qu'il y a, dans les deux cas, et surtout dans le second, une stibio-résistance nette, lorsqu'on s'adresse à la souris. Nous avons voulu examiner comment se comportaient des lapins infectés par *Tr. annamense* résistant et *Tr. annamense* normal, vis-à-vis de l'antimoine pentavalent.

*
* *

Nous avons montré (4) que l'infection du lapin par *Tr. annamense* est toujours mortelle; elle s'accompagne de signes cliniques extrêmement importants tels que : œdème des oreilles, œdème du

(1) L. Launoy. *Bull. Acad. Méd.*, vol. CXVII, n° 24, 22 juin 1937, pp. 315-324 et *Bull. Soc. Path. Exot.*, juillet 1938, p. 618 ; L. Launoy et M. Prieur. *Bull. Soc. Path. Exot.*, XXXI. 1938, p. 68.

(2) L. Launoy, M. Prieur et A. Angelot. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 8 juillet 1936, pp. 759-769.

(3) L. Launoy. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 6 juillet 1938, p. 618.

(4) L. Launoy. *Bull. Assoc. diplômés Bact. de la Fac. Pharm. de Nancy*, 1935.

fourreau, orchite double chez le mâle, chute des poils surtout de la face, rhinite grave accompagnée de suintement, œdème des lèvres et ulcérations, etc. En dehors donc de tout examen sanguin, l'action du médicament est facile à suivre, en raison des conditions favorables à l'observation, déterminées par les signes cliniques très constants. Nous donnons ci-dessous quelques résultats relatifs d'abord à la toxicité de ce composé sur le lapin et ensuite à son activité trypanocide sur le même animal (infection à *Tr. annamense* normal). En premier lieu, nous avons déterminé la toxicité de l'aminophénylstibinate de méthylglucamine chez le lapin normal et chez le lapin infecté. Les résultats sont donnés dans le tableau suivant (tableau I).

TABLEAU I

Toxicité de l'aminophénylstibinate et méthylglucamine pour le lapin normal ou trypanosé.

Etat de l'animal	Dose d'Sb en cg par kg. d'animal	Nombre d'animaux	Nombre de survies	Indice de survie
Animaux normaux	2 à 10	10	10	1
	15	23	22	0,95
	20	6	5	0,83
	25	6	3	0,50
	35	6	3	0,50
Animaux infectés depuis 14 à 15 jours	2 à 10	5	5	1
	15	13	10	0,77
	20	15	11	0,73

Dans ces recherches, il s'agit de lapins mâles, adultes, dont le poids varie de 2 kg. 100 à 2 kg. 350. Les animaux infectés étaient utilisés vers le 15e jour de l'infection. Le médicament est introduit par voie veineuse, en solution aqueuse au taux de 4 o/o d'Sb (1).

Ce tableau montre le peu de toxicité de cet antimonié pour le lapin normal. Le seuil de la dose mortelle se trouve, par kilogramme d'animal et par voie veineuse, à 0 g. 15 d'Sb par kilogramme. La dose toxique 50 o/o, est comprise entre 0 g. 25 et 0 g. 35 d'Sb par kilogramme ; la dose léthale absolue ne nous a pas paru inté-

(1) *On obtiendrait une solution isotonique au sérum sanguin en dissolvant 12 g. 50 d'aminophénylstibinate de méthylglucamine dans 100 cm³ d'eau distillée.*

ressante à établir car, ainsi qu'on le lira ci-dessous, elle est tout à fait en dehors des limites des doses d'activité. L'animal trypanosé quoique un peu plus sensible ne l'est pas notoirement, ainsi que l'indique la colonne des indices de survie (1).

*
* *

Etude de l'activité de l'aminophénylstibinate de méthylglucamine, sur l'infection du lapin à Tr. annamense *normal ou à* Tr. annamense *chimio-résistant.*

Tableau II

Virus employé	Nombre d'animaux	Dose injectée par kg. en cg. Sb	Résultats du traitement	Durée du blanchiment en jours	Durée évolution totale en jours
T. annamense normal	1	5	rechute	3	sacrifié.
	1	10	rechute	10	sacrifié.
	2	15	rechutes	10-44	54-89.
	2	15	guéris	—	sacrifiés 106 et 142 jours après traitement.
	4	20	guéris	—	1 sacrifié 142 jours après traitement 3 encore vivants.
	1	25	guéri	—	sacrifié 142 jours après traitement.
T. annamense résistant	1	5	rechute	3	31.
	2	10	rechutes	10-17	sacrifiés.
	4	15	rechutes	7, 10, 18, 21	1 sacrifié ; 3 ont une évolution normale de 42, 77, 84 jours.
	2	15	guéris	—	sacrifiés 85 et 106 jours après traitement.
	2	20	rechutes	43-30	1 sacrifié 60e jour 1 mort le 62e jour.
	2	20	guéris	—	2 sacrifiés 85e et 102e jour.
	4	20	guéris	—	4 encore vivants le 50e jour, l'expérience continue.
	1	25	guéri	—	sacrifié 142 jours après traitement.

Nos résultats sont résumés dans le tableau II. Le traitement était fait toujours par voie veineuse et l'examen du sang était quotidien.

(1) *Dans des essais inédits, le professeur* Panisset *a déterminé pour le chien et par voie veineuse, la toxicité de l'aminophénylstibinate de méthylglucamine, aux environs* de 0 g. 60 (soit 0 g. 16 d'Sb par kilogramme), *mais cette dose de*

Nous avons souvent examiné le liquide de la vaginale, dans lequel on peut trouver des trypanosomes, lorsque le sang est apparemment stérile.

Du tableau II, il résulte que pour *Tr. annamense* normal, le *seuil* de la dose active est de 0 g. 15 Sb par kilogramme et par voie veineuse et que la dose de 0 g. 20 Sb donne 100 0/0 de guérison. Pour *Tr. annamense* résistant, le *seuil* de la dose active est identique au précédent, mais le pourcentage de guérison est moins élevé 33 0/0 au lieu de 50 0/0 et pour la dose thérapeutique 100 0/0 avec le *Tr. annamense* normal, on obtient seulement 75 0/0 avec *Tr. annamense* résistant. Ainsi, *Tr. annamense* chimio-résistant est donc légèrement moins sensible que *Tr.* normal à l'aminophénylstibinate de méthylglucamine, mais les deux actions sont de même ordre, elles n'imposent pas la notion d'une chimio-résistance spécifique à l'Sb, quand on applique à l'un et à l'autre parasites, la dose thérapeutique curative.

Cependant, cette stibio-résistance est réelle et nous en avons la preuve par la méthode de la prévention.

Notre méthode dite préventive consiste à injecter par voie veineuse, à des lapins normaux, les doses de 0 g. 15 ou 0 g. 20 par kilogramme, puis à procéder à l'infection de ces animaux soit avec du virus normal, soit avec du virus résistant : 1, 3, 6, 24, 48 heures après l'injection médicamenteuse (1).

Des recherches antérieures (2), nous ont fait connaître le rythme de l'élimination hors du sang de l'Sb injecté. Les infections à temps retardé *sont donc pour nous en rapport avec une richesse connue du sang en Sb.* Nous renvoyons au mémoire pour la richesse du sang en Sb, après injection de 0 g. 15 0/0 et nous

0 g. 60 n'est pas sûrement mortelle. La répétition de la dose de 0 g. 20 par kilogramme (soit 0 g. 653 d'Sb) faite 7 fois, à 7 jours d'intervalle, ce qui conduit à l'injection de la dose de 1 g. 40 par kilogramme, a provoqué l'amaigrissement de l'animal, mais pas d'autres troubles, sauf du vomissement à la première injection ; avec la dose de 0 g. 10 par kilogramme, soit 0 g. 0435 d'Sb, 5 injections répétées à 7 jours d'intervalle n'ont provoqué aucun trouble. Les essais du professeur PANISSET *sont inédits et il les continue.*

D'autre part, M. le docteur vétérinaire FAURE-BRAC. *nous a dit qu'il a pu injecter, par sujet et par voie intramusculaire, sans inconvénient 1 g. à 2 g. 50 d'aminophénylstibinate de méthylglucamine, à des chiens leishmaniés. Il a pu répéter ces injections qui correspondent respectivement à 0 g. 2650 d'antimoine et 0 g. 66 d'antimoine.*

(1) *Dans un mémoire paru en 1934-1935* (Trans. Roy. Soc. Trop. med. a. Hyg., *vol. XXVIII, p. 347*), H. M. WALLACE *a pensé à tester l'arséno-résistance de souches de* Tr. rhodesiense *par une méthode qui consiste à saturer le cobaye avec de la tryparsamide avant l'infection. Cette méthode, qui est une sorte de méthode préventive également, diffère profondément de la nôtre. Nous avons cru toutefois devoir la signaler.*

(2) L. LAUNOY et Mlle O. FLEURY. *Bull. Soc. Path. Exot.*, XXXI, 1938, **séance du 11 mai.**

donnons ci-dessous la teneur du sang en Sb, 1 heure, 6 et 24 heures après l'injection de 0 g. 20 d'Sb 0/0 (tableau III).

TABLEAU III

Identité et poids des lapins	Sb injecté par g. de sang, en millièmes de mmg.	Intervalle, en heures, entre l'injection et la prise de sang	Sb trouvé par g. de sang en millièmes de mmg.	Quantité d'Sb 0/0 injecté, présente dans le sang
1. 2.210 g.	3.100	1	252	8,1
2. 2.470 g	3.100	1	356	10,8
3. 2.390 g.	3.200	6	45	1,4
4. 2.950 g.	3.150	6	57	1,8
5. 2.550 g.	3.150	24	23	0,73
6. 2.650 g.	3.160	24	25	0,79

*
* *

Dans le tableau ci-dessous (tableau IV) nous indiquons nos résultats, concernant nos expériences de protection réalisées avec le para-aminophénylstibinate de méthylglucamine, dans l'infection du lapin par *Tr. annamense* normal et *Tr. annamense* résistant.

TABLEAU IV

Virus employé	Dose en cg. Sb par kg.	Nombre d'animaux traités	Intervalle, en heures, entre l'injection et l'infection	Résultats et durée d'évolution, en jours
T. annamense normal.	15	1	1	protection.
	15	1	3	protection.
	15	2	6	1 protection. 1 infection (29 jours).
	15	1	48	infection (35 jours).
	20	1	3	protection.
	20	3	6	2 protections. 1 infection (71 jours).
	20	4	24	2 protections. 2 infections (33 et 34 jours).
	20	1	48	1 infection (15 jours).
T. annamense chimio-résistant.	20	2	1	1 protection. 1 infection (> 88 j.).
	20	3	3	2 protections. 1 infection (53 jours).
	20	3	6	2 protections. 1 infection (> 40 j.).
	20	4	24	4 infections (25, 55, 45 et 38 jours).
	20	2	48	2 infections (9 et 22 jours).

Etude de l'action préventive.

Dans ces expériences, la dose d'antimoine injecté était déterminée par kilogramme de poids vif, après avoir diminué le poids total de l'animal d'une valeur de 100 g., qui représentent assez exactement le contenu gastro-intestinal d'un lapin de 2.000 à 2.500 g. L'observation des animaux protégés n'a jamais été inférieure à 60 jours. Un certain nombre ont dû être sacrifiés fin septembre 1938 pour des raisons impératives, extra-expérimentales.

Les expériences du tableau IV montrent qu'avec la dose massive de 0 g. 20 d'Sb (1), introduite par voie veineuse à quatre animaux infectés, 24 heures après l'injection du médicament, par *Tr. annamense* normal, deux sont protégés indéfiniment et deux sont infectés. Les animaux, ayant reçu la même dose d'antimoine et infectés par *Tr. annamense* résistant, ne sont protégés au maximum que pour des infections éloignées de *six heures* de la médication.

Tableau V

Action curative de la tryparsamide sur T. annamense *normal et* T. annamense *chimio-résistant.*

Virus	Nombre d'animaux	Dose en cg As. par kg	Résultats	Durée de l'évolution totale en jours
Normal.	5	15	guéris	sacrifiés de 40 à 80 jours après le traitement.
	3	18,7	guéris	
Chimio-résistant	2	15	non blanch.	103 jours le 11 octobre. 1 mort par toxicité
	4	18,7	non blanch.	63 jours-55 jours et deux encore vivants le 77e jour.

Quand on se rapporte au tableau III, on voit qu'après 24 heures la quantité d'antimoine présente dans le sang varie entre 0,73 et 0,79 o/o de la quantité injectée. Après six heures, elle est de 1,4 à 1,8 o/o. D'autre part, il faut observer que, pour l'infection à *Tr. annamense* chimio-résistant, on peut obtenir déjà une infection positive, *même une heure après l'injection médicamenteuse.* Cette technique nous permet donc de mettre en évidence une stibio-résis-

(1) 0 g. 20 d'Sb correspondant à 0 g. 75 du corps.
On injecte une solution à 4 o/o d'Sb d'un corps à 26,5 o/o d'Sb.

tance nette. Cette stibio-résistance n'apparaissait pas d'une façon catégorique par l'emploi de la méthode curative, le seuil de la dose thérapeutique étant égal dans les deux cas (0 g. 15 d'Sb par kg.). Ainsi, on peut mettre en évidence avec le lapin, comme avec la souris, la stibio-résistance au cours du traitement de *Tr. annamense* par la tryparsamide. Il faut cependant reconnaître qu'entre cette stibio-résistance et l'arséno-résistance, il y a une différence considérable de degré, comme le montrent les tableaux V et VI qui correspondent à des expériences relatives à l'action curative et à l'action préventive de la tryparsamide, étudiées parallèlement sur *T. annamense* résistant et sur *T. annamense* normal.

Tableau VI

Action préventive de la tryparsamide sur T. annamense *normal et* T. annamense *chimio-résistant.*

Virus	Nombre d'animaux	Dose en cg. As. par kg.	Intervalle, *en heures*, entre l'injection et l'infection	Résultats	Durée de l'évolution totale, *en jours*
Normal.	1	15	1 heure	protection	
	1	15	3	protection	
	5	15	6	protection	
	5	15	24	1 protection 4 infections	de 41 à 56 jours.
	4	15	48	infections	de 12 à 48.
Chimio-résistant.	2	15	1	infections	18,1 mort par toxicité.
	1	15	3	infection	42.
	4	15	6	infections	44, > 107 et 2 morts précoces par toxicité.
	1	15	24	infection	+ 10.
	1	15	48	infection	16.

Conclusions

1° Nous pouvons conclure de ces recherches que, par la méthode préventive telle que nous en avons exposé la technique, on met plus nettement en évidence que par la méthode curative, la stibio-résistance acquise par *Tr. annamense* au cours d'une préparation d'arséno-résistance.

2° Par la même méthode, on met au surplus en évidence l'extrême activité des composés d'antimoine injectés, ils se montrent

encore préventifs pour le virus normal, alors qu'il ne circule plus dans le sang que 0,73 o/o de l'antimoine injecté.

Ce résultat entraîne à des considérations sur le rapport entre les masses médicamenteuses injectées : Sb ou arsenic (pour l'arsenic voir (1)), et la quantité réellement active des médicaments. La masse injectée paraît nécessaire uniquement à l'entretien, dans le sang circulant et pendant une durée déterminée de temps, de la dose minima active.

3° Ainsi que nous avons déjà eu l'occasion de le dire, malgré la mise en évidence de la stibio-résistance, celle-ci reste relative. Au contraire, quand on observe les résultats curatifs et préventifs obtenus avec la tryparsamide sur les virus normal et résistant, on peut réellement parler d'une arséno-résistance absolue, sinon spécifique. Toutefois, dans ce dernier cas et même non blanchie, une infection à virus résistant est le plus souvent prolongée dans son évolution.

4° Les expériences que nous rapportons ici (tableau II), nous montrent que les doses curatives d'aminophénylstibinate de méthylglucamine, exerçant leur action stérilisante sur *Tr. annamense* normal, sont également actives sur *Tr. annamense* chimio-résistant.

A la vérité, dans ce dernier cas, le pourcentage des guérisons est inférieur, de 25 o/o, à celui des guérisons relatives aux infections par virus normal, mais il ne s'en différencie pas sensiblement.

Discussion.

M. Muraz. — Un peu en marge de l'intéressante communication de M. Launoy, mais s'y rapportant cependant, je crois utile de signaler qu'à l'heure actuelle, en Haute Côte d'Ivoire, l'émétique est systématiquement appliqué, — à titre d'essai et à Ouagadougou seulement, — avant tout traitement arsenical sérié, que celui-ci soit à base de trypoxyl, d'orsanine sodique ou de tryparsamide.

La question vaut d'être suivie de très près puisque, sur les 151.000 trypanosomés actuellement recensés en A. O. F., 70.000 habitent la Haute Côte d'Ivoire (ex Haute-Volta) et que, par des mesures énergiques, plus larges et plus méthodiques que celles qui y furent appliquées au cours de ces dernières années (elles seront cependant fonction du budget qu'on pourra y consacrer), il va être mis en œuvre en Haute-Volta, comme en toute autre région contaminée, un programme adéquat à la gravité de la situation.

(1) L. Launoy et Mlle O. Fleury. *Bull. Soc. Path. Exot.*, XXX, 1937, n° 4, p. 315.

Lefrou applique à ses malades de Ouagadougou mon *traitement-standard* (auquel il faut bien se résigner, faute de moyens suffisants, en personnel spécialisé surtout, en ... budget, tout court), traitement amplifié comme suit :

En une année :

6 injections d'émétique d'aniline (à 0,0015 par kg.) tous les 2 jours.

Puis :

Malades :

En première période. — 3 séries de 10 injections sous-cutanées d'atoxyl, à 1 mois d'intervalle (solution à 1/10e) ; 0,015 par kilogramme, plafond : 1,10, intervalle : 8 jours.

« *Douteux* » (dont L. C.-R. : de 5 à 20 cell.). 3 séries de 12 injections sous-cutanées d'orsanine (solution à 1/10). Intervalle de 1 mois entre la 1re et la 2e ; de 2 mois entre la 2e et la 3e ; 0,02/0,03 par kilogramme, plafond : 2 g., intervalle : 8 jours.

En deuxième période. — 3 séries de 14 injections intraveineuses de tryparsamide, à 1 mois d'intervalle (solution à 20 o/o) ; 0,03/0,04 par kilogramme, plafond : 2 g., intervalle : 8 jours.

Or, par une correspondance-avion toute récente (1er novembre), Lefrou m'apprend ce fait essentiel, que je désirais vous faire connaître à propos de la communication de M. Launoy, c'est que les traitements schématiques, standardisés, que je viens de détailler sommairement, n'ont, chez aucun malade, provoqué l'apparition de troubles oculaires.

Au sujet de ceux-ci, Lefrou a pu établir de très près, aidé en cela d'un confrère ophtalmologiste, le Rév. P. Dr Goarnisson, les constatations que voici.

Observées chez 425 nouveaux trypanosomés, les lésions du fond (papillite, chorio-rétinite, pâleur de la papille) ont donné un pourcentage de 27,3. Recherchées chez des individus non trypanosomés, leur taux (23,8) a été sensiblement égal au précédent, et le Vernes n'a été pathologique que dans 20 o o de ces cas-là. Il y a donc un grand intérêt à l'examen préliminaire du fond d'œil avant tout traitement arsenical, et pour la conduite particulièrement prudente du traitement (encore que des amauroses puissent débuter sans signes objectifs constatables), et pour ne pas attribuer à l'arsenication des troubles qui n'en relèveraient pas.

Pour en revenir à ces traitements-standard, à leurs trois séries de 10, ou de 12, ou de 14 injections précédées d'une série à l'émétique, je n'en vois pas la facilité d'application hors des centres de traitement, où se trouvent, éparpillés dans leurs villages, les imposants effectifs de sommeilleux. C'est à étudier de près, dans le sens

(malheureusement, faute de personnel) d'une réduction de 3 à 2 du nombre des séries, peut-être aussi de suppression de cette série-émétique, préliminaire, qui semble bien être un « paravent » contre les dégâts oculaires de l'arsenication. C'est à étudier sur place, où je serai bientôt.

Quoi qu'il en soit, appliquer de tels traitements-standard paraît opportun en A. O. F., à une heure où il est indiqué d'aller vite et fort si l'on veut arriver à des résultats tangibles.

Aux hypnoseries, sur lesquelles sera dirigé par les équipes de prospection et de traitement tout malade non justiciable de ce *traitement de type collectif, social* (en principe des « 2e période » : les amaigris, les bouffis, les psychiques, les grabataires, les cas à liquide céphalo-rachidien irréductible à la normale ...), seront réservés les traitements pluri-médicamenteux ou synergiques, les mordançages par moranylisation des arséno-résistances, les médications adjuvantes de toute sorte (urotropine, salicylate de soude, voire pyrétothérapie ..), bref tout l'arsenal d'*une thérapeutique individuelle* bien dirigée.

On n'éteint pas un incendie avec un compte-goutte, mais avec des seaux d'eau. Ce n'est pas au cours d'un sinistre qu'on songe à détailler à la loupe les meilleures techniques propres à le conjurer. Aux masses de trypanosomés que j'ai tout à l'heure chiffrées, il est impossible, à l'heure actuelle, dans une situation budgétaire critique, d'appliquer un autre traitement qu'un traitement-standard bien surveillé. Lui seul peut réduire assez rapidement le virus en circulation à un taux d'endémicité « acceptable » — tout le problème est là, et c'est un *problème financier d'abord*. Car avant longtemps, vu la complexité de la prophylaxie agronomique, on ne saurait parler d'éradication de la trypanosomiase humaine, à un taux d'endémicité qui dissipe l'inquiétude.

Société Médicale de l'Afrique Équatoriale Française

SÉANCE DU 6 SEPTEMBRE 1938.

A l'occasion du passage du professeur Achard à Brazzaville, la Société Médicale de l'Afrique Equatoriale Française s'est réunie le mardi 6 septembre 1938, dans la grande salle de la Bibliothèque de l'Inspection générale des Services sanitaires et médicaux, sous la présidence de M. le Gouverneur général Reste.

Etaient présents : M. le Gouverneur Solomiac, secrétaire général ; M. Davesne, Directeur de l'Enseignement ; M. Baudot, Directeur du Cabinet, et tout le personnel du Service de Santé de Brazzaville.

M. le Gouverneur général Reste exprime tout le plaisir qu'il ressent de recevoir le professeur Achard au cours de la mission que lui a confiée le Département et qui ne manquera pas d'avoir les meilleurs résultats pour l'Afrique Equatoriale Française.

M. le professeur Achard remercie le Gouverneur général pour ses souhaits de bienvenue et dit combien il est heureux d'assister à la séance qui réunit des membres administratifs et médicaux de l'Afrique Equatoriale Française pour le plus grand bien de tous.

La parole est ensuite donnée au médecin-commandant Saleun pour sa communication sur : Les principaux faits bactériologiques de l'année 1937.

Celui-ci tient d'abord à adresser un respectueux hommage à la mémoire du professeur Mesnil dont tant de médecins coloniaux ont pu suivre l'enseignement, apprécier la bienveillance et bénéficier du soutien qu'il ne leur marchandait jamais.

M. le Gouverneur général s'associe à ces paroles ; il rappelle combien l'Afrique Equatoriale Française est particulièrement redevable au professeur Mesnil, tant par ses travaux sur la trypanosomiase que par l'intérêt qu'il ne cessait de porter à l'Institut Pasteur de Brazzaville.

Reprenant la parole, le médecin-commandant Saleun expose les travaux effectués en 1937 sur la rage, la diphtérie, la fièvre exanthématique et la fièvre jaune avec isolement de la première souche de virus amaril de l'Afrique Equatoriale Française. Il insiste sur la

question du paludisme qui sévit, dans des proportions très élevées, sur toute l'étendue de l'Afrique Equatoriale Française.

Il donne, enfin, des précisions sur l'importance des fabrications de l'Institut Pasteur et notamment la préparation de 60.000 doses de vaccin anti-méningococcique en partant des souches locales.

M. le Gouverneur général remercie le médecin-commandant Saleun de sa communication et désire encore une fois souligner combien l'Institut Pasteur rend d'éminents services aux populations de l'Afrique Equatotiale Française.

Il donne ensuite la parole au médecin-commandant Bordes pour son exposé sur les principaux faits médicaux de l'année 1937.

Le médecin-commandant Bordes reprend d'abord la question du paludisme dont il signale l'étendue, la ténacité, mais aussi la bénignité caractérisée par un petit nombre de fièvres bilieuses hémoglobinuriques et d'accès pernicieux. Il passe ensuite, en revue, les maladies les plus communément observées en Afrique Equatoriale Française : les pneumococcies ; les helminthiases qui sont tellement généralisées et dont l'importance sur la mortalité est certainement très grande par la déficience générale de l'organisme qu'elles entraînent; le rhumatisme articulaire aigu très courant. Il signale, enfin, quelques faits particuliers à l'an 1937 : un cas de fièvre jaune, un cas de méningite à *Diplococus crassus*, un cas de méningite lymphocytaire terminé par la guérison et en liaison possible avec une insolation.

Après avoir remercié le médecin-commandant Bordes et rendu hommage à ses qualités de clinicien et à son dévouement auprès des malades, le Gouverneur général Reste donne la parole au médecin-capitaine Ribo, médecin-chef du Centre d'Hygiène de Brazzaville.

Le médecin-capitaine Ribo décrit la disposition générale de la ville, traversée par des ravins à eau courante en certains points, parsemée, dans le quartier dit de la Plaine, de zones marécageuses; il indique les mesures de comblement et de drainage actuellement entreprises et l'action de la brigade antilarvaire.

Il aborde ensuite la question des maladies sociales, tuberculose, alcoolisme, prostitution en entremélant ses constatations de quelques aperçus originaux sur le rôle des chefs de village et des agents de police dans quelques-uns de ces domaines. Il termine par un bref exposé de quelques questions démographiques.

Le Gouverneur général tient à déclarer au médecin-capitaine Ribo combien il est satisfait des efforts soutenus qu'il ne cesse d'apporter dans son service d'hygiène.

Dans une dernière communication, le médecin-général Cazanove fait un tour d'horizon médical et médico-administratif de l'Afrique Equatoriale Française.

Il expose succinctement la situation de la méningite cérébro-spinale, de la grippe, des pneumococcies, du paludisme, des parasitoses intestinales et souligne les ravages qu'elles causent tant chez les adultes que chez les enfants. Quant à la maladie du sommeil, elle est, comme au Congo Belge, en décroissance manifeste. Peut-être faut-il en chercher la cause dans l'influence des périodes de sécheresse sur l'évolution de la mouche tsé-tsé. En ce qui concerne les maladies sociales, il note la progresssion de la tuberculose, les succès obtenus par le traitement spécifique des femmes enceintes, et la faillite du système de l'isolement et du traitement des lépreux dans les villages agricoles.

Au point de vue administratif, le médecin-général Cazanove remarque qu'il n'existe en Afrique Equatoriale Française ni médecins, ni sages-femmes, ni infirmières-visiteuses indigènes. Les infirmiers indigènes, ainsi que vient de le démontrer un récent concours d'Aides de Santé, sont de qualité inférieure ; quant aux infirmières, sachant seulement lire et écrire, on ne peut même pas en parler, puisque jusqu'à ces derniers temps, il n'y avait pas en Afrique Equatoriale Française d'écoles de filles. Ainsi, dans son travail, le médecin se trouve, sans aide réellement efficace, en contact direct avec l'Indigène. Il est obligé de tout faire, sous un climat pénible et débilitant, dans des conditions d'existence souvent précaires, avec des moyens souvent trop limités. On peut espérer que cette situation prendra bientôt fin puisque 3 élèves de l'Ecole Edouard Renard vont former bientôt la première promotion de l'Ecole de médecine de l'Afrique Equatoriale Française. Mais en attendant ces temps favorables, on ne peut compter que sur le personnel médical européen.

En levant la séance, le Gouverneur général exprime encore sa satisfaction d'avoir assisté à une réunion si intéressante et émet le désir de la voir se renouveler bientôt.

Le Gérant : G. MASSON

LAVAL. — IMPRIMERIE BARNÉOUD.